Zur Physiologie von Verdauung und Resorption unter besonderer Berücksichtigung des Duodenum

HEINZ GRAN

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0106

Aus der 2. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

ZUR PHYSIOLOGIE VON VERDAUUNG UND RESORPTION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES DUODENUM.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinz Gran
aus München

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M. M. Forell
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan:	Prof. Dr. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung:	9. 7. 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ZUR PHYSIOLOGIE VON VERDAUUNG UND RESORPTION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES DUODENUM.

1. Teil: Das Duodenum als Steuerungsorgan der Verdauung.

I. Einfluß auf den Magen.

1. Die intestinale Phase der Magensekretion.
   a. Auslösung der intestinalen Phase durch humorale Mechanismen.
   b. Beteiligung nervaler Mechanismen an der intestinalen Phase.
   c. Hemmung der intestinalen Phase.
   d. Mechanismus der Hemmung der intestinalen Phase.
2. Duodenale Hemmung des Magens.
3. Der Einfluß von Galle und Pankreassaft auf die Magenfunktion.
4. Der hemmende Einfluß von Kohlenhydraten und hyperosmolaren Lösungen im oberen Dünndarm auf die Magenfunktion.
   a. Mechanismus dieser Hemmung.
   b. Hyperosmolarität und Dumpingsyndrom.
   c. Die Rolle von Sekretin beim Dumpingsyndrom.
5. Die hemmende Wirkung der Duodenumsäuerung auf den Magen.
   a. Mechanismus der durch Säure im Duodenum ausgelösten Hemmung des Magens.
   b. Die Rolle von Sekretin und Cholecystokinin bei der durch duodenale Ansäuerung ausgelösten Hemmung des Magens.

c. Vagale Einflüsse auf die durch Säure im Duodenum ausgelöste Hemmung des Magens.

d. Bedeutung der durch Säure im Duodenum hervorgerufenen Hemmung des Magens.

6. Weitere Wirkungen, hervorgerufen durch Ansäuerung des Duodenums.

II. Die Funktion des Duodenums bei der Steuerung des Galleflusses.

1. Cholecystokinin.
2. Hepatokrinin.
3. Sekretin.

III. Die Steuerung der Pankreasfunktion durch das Duodenum.

1. Sekretin.
2. Pankreozymin.
3. Der Einfluß der Galle auf die Pankreasfunktion.

2. Teil: Verdauung und Resorption.

A. FETTVERDAUUNG UND FETTRESORPTION.

I. Die intraluminale Phase der Fettverdauung.

1. Die intraluminalen Aufgaben der Galle bei der Fettverdauung und Fettresorption.
2. Die intraluminale Fettspaltung durch die Pankreaslipase.

II. Resorption der Fette.

a. durch Pinocytose
b. als Choleinsäuren
c. als Cholesterinester
d. in molekularer Form
e. Mizellentheorie

III. Die intrazelluläre Phase der Fettresorption.

1. Die Resynthese von Triglyzeriden und Phosphatiden sowie anderer Lipoidester in den Darmepithelien.
2. Der Einfluß der Gallensalze auf die intrazelluläre Wiederveresterung.
3. Die Bildung von Chylomikronen.
4. Das Schicksal der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge.
5. Die Verhütung endogener Fettverluste durch die Galle.

B. VERDAUUNG UND RESORPTION DER KOHLENHYDRATE.

I. Die Spaltung der Polysaccharide durch die Pankreasamylase.

II. Resorption und Hydrolyse der Disaccharide.

1. Die Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut.
   a. Maltase.
   b. Lactase.
   c. Saccharase = Invertase.
   d. Isomaltase.
   e. Trehalase.
   f. Cellobiase.
2. Polysaccharidspaltende Enzyme der Dünndarmschleimhaut.
   a. Amylasen.
   b. Dextranase.
3. Die Verteilung der Kohlenhydrat-spaltenden Enzyme im Darm.
4. Ort der Disaccharidresorption.

III. Die Resorption der Monosaccharide.

1. Ort der Resorption.
2. Der aktive Transport der Monosaccharide durch die Darmschleimhaut:
   a. Phosphorylierungstheorie.
   b. Transport der Zucker durch Bindung an Trägerstoffe.
   c. Der Einfluß von Natriumionen auf den Zuckertransport.
   d. Inhibitoren des aktiven Zuckertransportes.

C. VERDAUUNG UND RESORPTION DER EIWEISSSTOFFE.

I. Die Proteasen des Pankreassekretes.

1. Trypsin.
2. Der Einfluß der Galle auf die Trypsinaktivität.
3. Der Trypsininhibitor im Pankreassaft.
4. Chymotrypsin.
5. Carboxypeptidasen.

II. Die Proteasen der Dünndarmschleimhaut.

1. Aminopeptidasen.
2. Dipeptidasen.

III. Die Resorption der Aminosäuren.

D. DAS SCHICKSAL DER PANKREASENZYME IM DARM.

ZUR PHYSIOLOGIE VON VERDAUUNG UND RESORPTION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES DUODENUM.

Zahlreiche Veröffentlichungen und neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Verdauungsphysiologie ließen es wünschenswert erscheinen, über den Ablauf der Verdauungsvorgänge im oberen Dünndarm einen Überblick zu geben und insbesondere die zentrale Stellung des Duodenum sowohl bei der Steuerung der Verdauungsvorgänge als auch bei der Resorption der Nahrungsstoffe darzustellen.

1. Teil: Das Duodenum als Steuerungsorgan der Verdauung.

I. Einfluß auf den Magen

Auf dem Gebiet der Magenphysiologie ist es üblich geworden, das Duodenum als Steuerungsorgan des Magens anzusehen (331). Völlig unabhängig vom übrigen Dünndarm scheint das Duodenum im Hinblick auf die Steuerung der Magenfunktion allerdings nicht zu sein. Die intestinale Phase der Magensekretion kann nämlich auch von den oberen Schlingen des Jejunum aus hervorgerufen werden und die durch Fett bedingte Hemmung der Magentätigkeit wird offensichtlich durch den gesamten Dünndarm beeinflußt (331).

Vom Zwölffingerdarm können sowohl stimulierende Wirkungen als auch hemmende Effekte auf den Magen ausgehen (331).

1.) Intestinale Phase der Magensekretion.

a) Auslösung durch humorale Mechanismen:
Wenn der Speisebrei aus dem Magen ins Duodenum übertritt, wird die Magensaftsekretion erneut angeregt (414). Diese intestinale Phase der Magensekretion wurde im Jahre 1900 von Leconte als erstem beschrieben (299). Sie spielt quantitativ nur eine geringe Rolle, weshalb sie bisher relativ wenig untersucht wurde.
Auch die gegenwärtigen chirurgischen Maßnahmen bei der Behandlung von Duodenalgeschwüren, ganz besonders die Vagotomie in Verbindung mit der Antrektomie, zielen darauf hin, nur die kephale und gastrische Phase der Magensekretion, die als die beiden Hauptphasen angesehen werden, auszuschalten (333).

Die intestinale Phase der Magensekretion kann im Versuch durch Instillation von Fleischbrühe, Liebigs Extrakt, Pepton oder Milch (231) und Leber (347) in den proximalen Dünndarm sowie durch Dehnung duodenaler oder duodenojejunaler Darmschlingen (427) ausgelöst werden.

Da diese Phase auch am denervierten Magen demonstriert werden kann, wurde ein humoraler Mechanismus angenommen (174). So könnte nach Einwirken der oben angeführten sekretorischen Reize auf die Schleimhaut des Dünndarms ein Hormon freigesetzt werden, das dann auf dem Blutweg die Magensekrétion anregt.

Da dieser Mechanismus des Dünndarms in mancherlei Hinsicht der antralen Stimulation gleicht (331), ist die Ansicht geäußert worden, daß es sich bei dem intestinalen Hormon um eine gastrinähnliche Substanz handelt (27, 178, 427). Es ist daher üblich geworden, diesen Wirkstoff als intestinales "Gastrin" zu bezeichnen. Nasset gab dem Hormon den Namen Enterokrinin (349).

Für die durch die Endprodukte der Proteinverdauung, speziell durch Peptonlösungen vom Duodenum aus angeregte Magensekretion hält Menguy (331) jedoch einen anderen Mechanismus für wahrscheinlicher: Proteine und deren Abbauprodukte wirken auf den Magen sehr stark sekretionsanregend. Rohes, ungekochtes Futter dagegen, das im Tierversuch in den proximalen Dünndarm eingegeben wird, entfaltet erst nach Andauung eine sekretionsanregende Wirkung auf den Magen (231).
Bei Verfütterung einer Nahrung mit hohem Proteingehalt konnte bei Hunden eine höhere 24 Stunden-Sekretion von Salzsäure nachgewiesen werden (4o2).

Menguy erzielte (331) nach Instillation einer Peptonlösung ins Duodenum in allen Fällen eine gleichmäßig starke Stimulierung der Sekretion in einer vorher nicht sezernierenden Heidenhaintasche. Die Sekretion trat jedoch erst nach einer Latenzzeit von 1o - 2o Minuten auf. In dieser Latenzzeit kam es zu einer kurzdauernden Hemmung der Basalsekretion.
Menguy folgerte aus seinen Versuchen, daß in den Darm eingegebene Peptonlösungen eine biphasische Wirkung entfalten. Dabei kommt es zunächst zu einer

kurzen initialen Hemmphase, die sich besonders deutlich am histaminstimulierten Magen demonstrieren läßt. (s. Abb. 1).

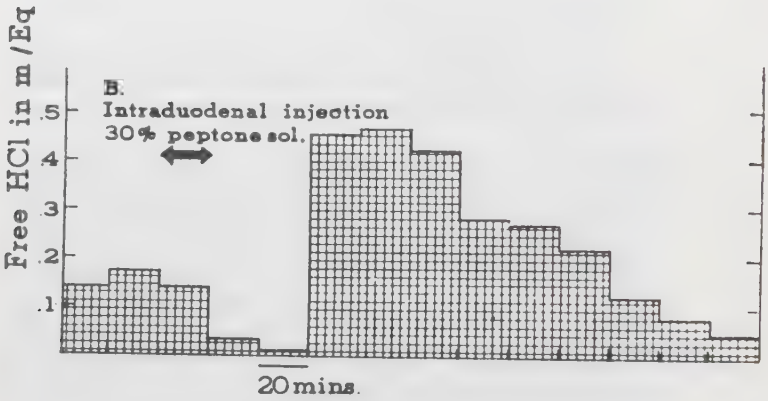

Abb. 1: Intestinale Phase der Magensekretion. Biphasische Wirkung einer intraduodenal verabreichten Peptonlösung auf die Magensäuresekretion (331).

Diese flüchtige Hemmphase ist wahrscheinlich nicht spezifisch, sondern steht in Beziehung zur Hyperosmolarität der Peptonlösung (331). Wie später noch dargelegt werden wird, entfalten hyperosmolare Lösungen im Duodenum und im oberen Jejunum eine hemmende Wirkung auf die Magensekretion.
Auf diese anfängliche Hemmphase folgt dann eine längere Phase der Stimulation, welche am vorher ruhenden Magen besonders deutlich wird. Sie ist darauf zurückzuführen, daß aus der Proteinverdauung stammendes l-Histidin durch Darmbakterien zu Histamin decarboxyliert wird und auf dem Weg über den

Blutkreislauf die Säuresekretion im Magen anregt (225).
Als Beweis für diesen Mechanismus der intestinalen Phase der Magensekretion wird angeführt, daß durch direkte Eingabe sowohl von l-Histidin als auch von Histamin in den Dünndarm eine beträchtliche Säuresekretion im Magen ausgelöst werden konnte (225).

Dieser Mechanismus gewinnt insofern Interesse, als Silen und Eisemann (426) 1961 zeigten, daß die Leber bei der Steuerung der intestinalen Phase der Magensekretion durch Beseitigung von Histamin aus dem Pfortaderblut eine Rolle spielt.

Menguy (329) beobachtete nach Ableitung der Galle aus dem proximalen Dünndarm im Tierexperiment eine Hypersekretion des Magens, eine beträchtliche Störung der Leberfunktion und gleichzeitig eine verstärkte sekretorische Reaktion in einer Heidenhaintasche auf eine Standarddosis Histamin, die in den oberen Dünndarm eingegeben worden war. Er führte die Hypersekretion und die gesteigerte Histaminempfindlichkeit des Magens auf die verminderte Fähigkeit der Leber zurück, aus dem Darm resorbiertes Histamin zu inaktivieren (331).
Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß die einzelnen Sekretagoga jeweils über besondere Mechanismen ihre sekretionsanregende Wirkung auf den Magen ausüben. Ein gemeinsamer Mechanismus der verschiedenen sekretorischen Reize, die vom oberen Dünndarm aus auf den Magen wirksam werden, ist eher anzunehmen.

Über den Mechanismus, durch den die intestinale Phase der Magensekretion vermittelt wird, gibt es verschiedene Theorien:
a.) der im oberen Dünndarm wirksam werdende Sekretionsreiz löst einen nervalen Reflex aus, der entweder

zu einer Freisetzung von Gastrin aus dem Magenantrum führt oder die säuresezernierenden Belegzellen unmittelbar stimuliert (252). Dagegen spricht allerdings die Tatsache, daß die intestinale Phase auch nach Denervierung des Antrum in denervierten Fundustaschen ausgelöst werden kann.

b.) Die auf die Dünndarmschleimhaut einwirkenden Sekretagoga setzen aus dieser ein intestinales Hormon frei, das nun seinerseits auf dem Blutweg zur Freisetzung von antralem Gastrin führt. Nach Ansicht von Thompson (457) kann jedoch Gastrin antralen Ursprungs als die intestinale Phase der Magensekretion auslösender Reiz ausgeschlossen werden.

Auch Gregory (176) ist der Meinung, daß die Pylorusdrüsenregion an der intestinalen Phase nicht beteiligt ist, da nach Antrektomie vollständig denervierte Magentaschen auf eine Mahlzeit noch reagierten. Die sekretorische Reaktion war jedoch gering, konnte aber durch Urecholin gesteigert werden.

Ein anderes Bild entsteht hingegen nach neueren Untersuchungen von Jordan (252). Er konnte in seinen Versuchen zeigen, daß nach Resektion der gastrinbildenden Pylorusdrüsenregion die intestinale Phase gehemmt wird. Es konnte zwar nach diesem Eingriff noch eine Sekretion ausgelöst werden, aber dazu war die Eingabe einer unphysiologisch großen Menge einer sekretanregenden Substanz in den Dünndarm erforderlich. Durch eine Schwellendosis exogenen Gastrins konnte jedoch die intestinale Phase wieder in der gleichen Stärke wie vor der Antrektomie hervorgerufen werden.

Auf Grund dieser Versuche stellte Jordan (252) folgende Theorie über den Mechanismus der intestinalen Phase der Magensekretion auf:
Durch Einwirken eines sekretorischen Reizes wird aus der Schleimhaut des oberen Dünndarmes eine humorale Substanz freigesetzt, welche die Belegzellen auf dem Weg über das Blut unmittelbar stimuliert, wobei innervierte Zellen stärker reagieren als denervierte. Dieses Gewebshormon aus der Darmschleimhaut ist für sich allein nur ein schwacher sekretorischer Reiz; es wird jedoch durch Gastrin aus dem Magenantrum in seiner Wirkung erheblich gesteigert. Es besteht nach Jordan also eine synergetische Wirkung zwischen dem antralen Gastrin und dem intestinalen "Gastrin" (Enterokrinin).

b) Beteiligung nervaler Mechanismen an der intestinalen Phase der Magensekretion.

Die Freisetzung des intestinalen "Gastrins" (Enterokrinin) kann durch Lokalanästhesie der Dünndarmschleimhaut verhindert (427), seine Wirkung durch Atropin gehemmt werden (476). Dies spricht dafür, daß an der intestinalen Phase der Magensekretion auch nervale, ganz besonders vagale Einflüsse beteiligt sind (252). Nach totaler abdominaler Vagotomie kommt es bemerkenswerterweise auf einen intestinalen Reiz hin zu einer verstärkten Magensekretion (123, 252, 262, 2929, 333). Für diese Erscheinung gibt es folgende Erklärungen:
a) die vollständige abdominale Vagusdurchtrennung hat eine verminderte Enterogastronfreisetzung aus der Darmschleimhaut zur Folge (262, 333);
b) nach totaler abdominaler Vagotomie kommt es zu einer auffallenden Verminderung der Darmmotilität (435).

Die Folge ist eine längere Verweildauer des Speisebreies im Dünndarm (396). Die verzögerte Passage führt zu einer intestinalen Stase und damit zu einer Dehnung proximaler Dünndarmschlingen. Das konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden (226). Durch die Dehnung könnte zusätzlich Enterocrinin aus der Darmschleimhaut freigesetzt werden (262, 333, 427).

Ebenso wie im vagotomierten Dünndarm vermehrt intestinales "Gastrin" (Enterocrinin) freigesetzt wird, so konnte auch im vagotomierten Magen eine verstärkte Absonderung von Gastrin beobachtet werden (413).

c) Störung der exokrinen Pankreassaftsekretion hat eine Hypersekretion des Magens zur Folge (206, 291, 314). Da vagale Einflüsse für die exkretorische Pankreasfunktion von Bedeutung sind (27, 375, 483), besteht die Möglichkeit, daß durch totale abdominale Vagusdurchtrennung die exokrine Pankreassaftsekretion so stark vermindert wird, daß daraus eine gesteigerte Magensekretion resultiert (262).

d) Säure im Duodenum hemmt die Magensekretion (12, 88, 112, 182, 486). Durch Vagotomie wird die Säuresekretion im Magen herabgesetzt. Es gelangt folglich auch weniger Säure ins Duodenum. Daraus ergibt sich dann eine verminderte Hemmung der Magensekretion vom Duodenum aus (123).

Nach Middleton (333) spielen sowohl die vermehrte Freisetzung von intestinalem "Gastrin" (Enterocrinin) als auch die verminderte Abgabe von Enterogastron aus der Dünndarmschleimhaut beim Zustandekommen der gesteigerten Magensekretion nach vollständiger abdominaler Vagusdurchtrennung eine Rolle.

Die vagale Innervation ist nicht nur für die Freisetzung von Enterogastron (262, 333), sondern auch

für die Abgabe von intestinalem "Gastrin" (Enterocrinin) aus dem Duodenum (252) sowie von Gastrin aus der Anstrumschleimhaut des Magens (236, 252, 359, 37o, 473, 474) von Bedeutung. Der Nervus vagus erhöht möglicherweise auch die Ansprechbarkeit der Fundusdrüsen auf das intestinale Hormon (252). Daraus erhellt die Wichtigkeit einer intakten Vagusinnervation bei der Auslösung der intestinalen Phase der Magensekretion.

Die intestinale Phase ist bislang ganz offensichtlich in ihrer Bedeutung gegenüber den anderen physiologischen Sekretionsreizen des Magens erheblich unterschätzt worden. Gregory (178) vermutet, daß bei allen bisherigen Versuchen, die der Erforschung der intestinalen Phase der Magensekretion dienten, diese Phase nur zu einem kleinen Teil erfaßt worden ist, da bei allen verwendeten Tierpräparationen die vagalen Verbindungen zum Magen und zum Duodenum zum großen Teil durchtrennt worden waren. Nach Jordan (252) ist die intestinale Phase an der Magensekretion wesentlich beteiligt.

c) Hemmung der intestinalen Phase.

Pawlow (369) machte bereits 19o2 die Beobachtung, daß die Erhöhung der Säurekonzentration im Magen einen Autoregulationsmechanismus darstellt, der eine weitere Säuresekretion hemmt. Später ist dies auch von anderen Autoren nachgewiesen worden (13,485).

Die Hemmreaktion tritt bei einem pH-Wert der Antrumschleimhaut von 1,5 oder darunter auf (457).

Uneinigkeit herrscht allerdings noch darüber, welche Phasen der Magensekretion durch diesen Autoregulationsmechanismus gehemmt werden. Während die Hemmung

der gastrischen Phase der Magensekretion durch Ansäuerung des Antrum ventriculi eine umfassende Bestätigung fand, (122, 127, 128, 129, 148, 166, 17o, 456, 485), sind die Untersuchungsergebnisse über die Auswirkung einer Säureperfusion des Antrum auf die kephalische und die intestinale Phase widersprüchlich. Woodward (489,49o), der als erster die Wirkung der Ansäuerung des Magenantrum auf die intestinale Phase der Magensekretion untersuchte, konnte eine Hemmung nicht nachweisen, ebensowenig Ivy (233).
Andere Autoren (252, 313, 457, 458) erzielten jedoch eine Unterdrückung der intestinalen Phase der Magensekretion durch antrale Ansäuerung, und zwar nicht nur bei Perfusion innervierter Antrumtaschen mit Säure (461), sondern auch bei Verwendung denervierter Antrumtaschen (252). Dabei kam es sowohl zu einer Abnahme der Saftmenge als auch zu einer Verminderung der Säurekonzentration. (252).

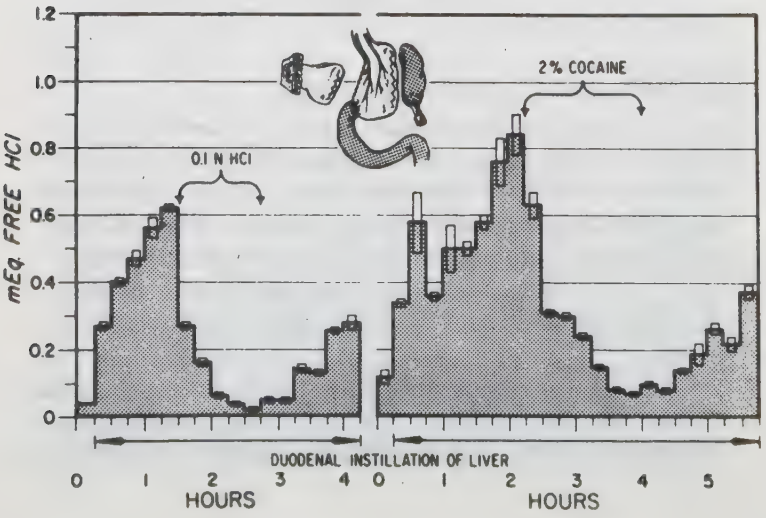

Abb. 2: Hemmung der intestinalen Phase der Magensekretion durch Ansäuerung (links) und durch Cocainisierung (rechts) der Antrumschleimhaut eines Hundes. Die intestinale Phase wurde durch Instillation einer Lebersuspension ins Duodenum ausgelöst. Die Säuresekretion wurde in einer denervierten Magentasche gemessen (252).

d) Mechanismus der Hemmung.

Die Hemmung der intestinalen Phase der Magensekretion in innervierten und denervierten Fundustaschen durch Ansäuerung des Antrum könnte als Beweis für die Freisetzung eines antisekretorischen Hormons ("Antrogastron") aus dem Antrum gewertet werden (252).
Die Existenz eines derartigen antralen Hemmhormons erscheint jedoch sehr unwahrscheinlich, da nach Cocainisierung der Antrumschleimhaut eine Sekretionshemmung auftritt, die derjenigen ebenbürtig ist, welche durch Säure im Antrum bewirkt wird (252). (s.Abb.2). Daß aber durch Cocainisierung der Antrumschleimhaut ein Hemmhormon freigesetzt werden soll, ist gänzlich unwahrscheinlich. Viel eher darf man annehmen, daß Cocain auf Grund seiner lokalanästhetischen Wirkung die Freisetzung von antralem Gastrin hemmt (252).
Jordan (252) stellt sich den Mechanismus der Hemmung der intestinalen Phase der Magensekretion folgendermaßen vor: Durch Ansäuerung, Cocainisierung oder Resektion der Pylorusdrüsenregion wird das antrale Gastrin ausgeschaltet. Damit fällt die potenzierende Wirkung des Gastrins auf das intestinale Hormon (Enterocrinin) weg und es kommt zu einer starken Einschränkung der intestinalen Phase der Magensekretion. Durch Zugabe von exogenem Gastrin kann die intestinale Phase wieder in normaler Stärke ausgelöst werden.

Nagano (347) konnte die intestinale Phase der Magensekretion auch durch Ansäuerung des Duodenum, durch intravenös verabreichtes Sekretin sowie durch das Antihistaminikum Promethazin hemmen. Auch Jordan und Peterson (251) wiesen eine Hemmung sowohl der gastrischen als auch der intestinalen Phase durch intravenös gegebenes Sekretin nach. Greenlee (17o) gelang es dagegen nicht, durch intravenöse Applikation von Sekretin die intestinale Phase zu hemmen; lediglich die gastrische Phase reagierte auf das Sekretin im Sinne einer Hemmung. Auch die Gruppe um Dragstedt (122) konnte durch Sekretininjektion nur eine Hemmung der gastrischen Phase der Magensekretion nachweisen; die kephale und die intestinale Phase wurden dagegen nicht gehemmt.

2.) Die duodenale Hemmung des Magens.

Die hemmenden Einflüsse des Duodenum auf die Funktionen des Magens sind umfassend untersucht worden. Es ist wohl bekannt, daß die Hemmung des Magens durch die Anwesenheit von Fett, Kohlenhydraten, hypertonischen Lösungen und Salzsäure im oberen Dünndarm ausgelöst werden kann (331). Die Magenfunktion wird demnach durch die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Duodenalinhalts, von dem der größte Teil kurz zuvor aus dem Magen übergetreten ist, gesteuert (222).

a.) Die Hemmung des Magens durch Fett im Duodenum.

Ewald und Boas (138) beschrieben 1886 als erste die Hemmung der motorischen Tätigkeit des Magens, welche

durch die Anwesenheit von Fett im Duodenum hervorgerufen wurde.
Spätere Arbeiten aus dem Laboratorium Pawlows (266) machten offenbar, daß durch Fett im Duodenum nicht nur die Magenmotilität, sondern auch die sekretorische Aktivität des Magens gehemmt wurde. 1925 bestätigten Lim, Ivy und McCarthy die Ergebnisse Pawlows (301).
Pawlow nahm zunächst an, daß diese hemmende Wirkung durch einen nervalen Reflex zwischen Duodenum und Magen zustandekommt. Die klassischen Versuche von Farrell und Ivy (139), sowie von Feng und seinen Mitarbeitern (143), die durch Instillation von Fett ins Duodenum bzw. nach Verfütterung von Fett an Hunden eine sekretorische und motorische Hemmung in einer vollständig denervierten, autotransplantierten Magentasche nachweisen konnten, ließen jedoch keinen Zweifel am humoralen Mechanismus dieser Hemmreaktion offen.
Gregory bestätigte 1956 die Ergebnisse der oben genannten Autoren und folgerte aus den Versuchen gleichfalls, daß die duodenale Hemmung durch Fett einem humoralen Wirkstoff zuzuschreiben sei, der durch Fett aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms freigesetzt wird (175).
Die Tatsache, daß nach lokaler Anästhesie der Duodenalschleimhaut die Hemmreaktion auf Fett in unverminderter Stärke auftritt, deutet ebenfalls die Existenz eines humoralen Mechanismus an (348).

Die rasche Anerkennung einer humoralen Übermittlung der duodenalen Hemmung löste eine intensive Suche nach dem Wirkstoff aus, der nach seiner Freisetzung aus der Duodenalschleimhaut Magenmotilität und

Magensekretion hemmt.
Die ersten Beobachtungen über im Darm vorkommende Substanzen mit einer hemmenden Wirkung auf den Magen stammen von Walawski 1928. Diese Substanzen, Biodialysate genannt, diffundierten aus Dickdarm und Appendix in Ringer-Locke-Lösung. Walawski konnte zeigen, daß derartige Biodialysate die Magensekretion herabsetzen, während die aus dem Dünndarm, wenn auch durch eine andere Methode gewonnenen Substanzen eine stimulierende Wirkung auf die Magensekretion ausübten (469).
Kurze Zeit darauf (1930 bzw. 1932) gelang es dann Kosaka und Lim, zunächst aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms (277) und später auch aus der Dickdarmschleimhaut (278) von Schweinen Extrakte herzustellen, die eine hemmende Wirkung auf Magensekretion und Magenmotilität hatten, während Extrakte aus glatten oder quergestreiften Muskeln, aus Leber oder Magen keine Wirkung zeigten. Kosaka und Lim forderten nun, daß diese Darmextrakte ein Hormon enthielten und nannten es Enterogastron (278).
Gray et al. gewannen 1937 Enterogastronpräparate, die noch stärker wirksam waren als die von Kosaka und Lim (168).
Nach der jetzt geltenden, klassischen Vorstellung über die Hemmung des Magens durch Fett wird aus der Schleimhaut des Duodenum das Gewebshormon Enterogastron freigesetzt, wenn die Schleimhaut in Berührung mit einer ausreichenden Fettkonzentration kommt (168, 185).
Enterogastron löst dann auf dem Weg über den Blutkreislauf eine Hemmung sowohl der sekretorischen als auch der motorischen Tätigkeit des Magens aus.
Das Vorkommen von Enterogastron in den verschiedenen

Darmabschnitten wurde 1962 von Kaulbersz und Konturek (26o) bei Hunden und Schweinen genauer untersucht. Die größten Enterogastronmengen erhielten diese Autoren aus dem Anfangsteil von Dünn- und Dickdarm, wobei das aus dem oberen Dünndarm stammende Enterogastron die stärkste Hemmwirkung auf eine durch Histamin stimulierte Magensekretion hatte. Aber auch die Extrakte aus dem proximalen Colon und aus dem terminalen Ileum führten zu einer starken Verminderung der Magensekretion. Von Hunden stammende Enterogastronextrakte waren stärker wirksam als Enterogastron vom Schwein. Die Extrakte aus dem mittleren Dünndarm erwiesen sich als wirkungslos; in einigen Fällen führten sie sogar zu einer Stimulierung der Magensekretion.

Howat und Schofield (218) konnten aus dem Urin eine Substanz gewinnen, welche die gleichen Wirkungen auf den Magen hatte wie Enterogastron. Sie hielten diese Substanz für ein Ausscheidungsprodukt von Enterogastron und gaben ihr daher den Namen Urogastron. Die Autoren demonstrierten nicht nur eine Hemmung der Magensaftsekretion durch Entero- und Urogastron, sondern konnten auch zeigen, daß diese beiden Substanzen die durch Sekretin stimulierte Pankreassekretion hemmten.

Kaulbersz (259) kam allerdings zu dem Schluß, daß Enterogastron und Urogastron nicht identisch sind. Er beobachtete nämlich, daß nur das Urogastron normaler Hunde eine Hemmwirkung auf den Magen ausübte, während das Urogastron von hypophysektomierten Hunden ohne Einfluß auf die Magensekretion war. Enterogastronpräperate sowohl von normalen als auch von hypophysektomierten Hunden führten dagegen zu einer Sekretionshemmung des Magens.

Enterogastron wurde 1949 von Ivy et al. (234) zur Behandlung von Patienten mit peptischen Geschwüren angewendet.
Die Enterogastronwirkung ist jedoch noch keineswegs gesichert. Den wenigen Arbeiten, in denen eine Hemmung von Motilität oder Sekretion in denervierten Magentaschen durch Enterogastron nachgewiesen werden konnte (168, 218, 278), stehen sehr viele Berichte über die Wirkungslosigkeit von Enterogastron bei der Hemmung der Magensekretion und Magenmotilität gegenüber (185, 197), darunter auch ein Bericht von Kosaka selbst (279). Bei verschiedenen Versuchstieren (4o, 339) ist exogenes Enterogastron ohne Einfluß auf die Magensekretion, während Fett im Duodenum unter gleichen Versuchsbedingungen die Magensekretion eindrucksvoll hemmt, wodurch die Funktionstüchtigkeit des endogenen Enterogastron-Mechanismus deutlich wird. Auf die Magensekretion des Menschen hat Enterogastron, wenn überhaupt, nur eine sehr schwache Wirkung (268) und ist daher bei der Behandlung von peptischen Geschwüren nur von geringem Nutzen (6o, 488).
Gregory (177) wandte sich daher von der Enterogastrontheorie vollkommen ab. Er äußerte vielmehr die Vermutung, daß das Fett im Duodenum seine hemmende Wirkung auf die Magensekretion durch Blockierung der Gastrinfreisetzung aus der Antrumschleimhaut des Magens entfaltet. Diese Schlußfolgerung stützte sich auf seine Beobachtung, daß intraduodenales Fett nur eine schwache Hemmwirkung auf eine durch Histamin angeregte Magensekretion hat, die sekretorische Reaktion des Magens auf eine Mahlzeit aber unterdrückt.
Im Gegensatz zu Gregory konnten aber alle anderen

Autoren, die sich mit dem Phänomen der duodenalen Hemmung des Magens befaßten, nachweisen, daß durch Fett im Duodenum nicht nur alle drei Phasen der Magensekretion (nämlich kephale, gastrische und intestinale Phase), sondern auch die histamin-stimulierte Sekretion vermindert wird (26o, 348). Die Hemmung auch der nervalen Phase der Magensekretion durch die Anwesenheit von Fett im Zwölffingerdarm widerlegt zugleich die Anschauung von Gregory über den Mechanismus dieser Hemmung. Menguy (331) führt die Ergebnisse von Gregory darauf zurück, daß bei dessen Versuchen das Fett ungenügend emulgiert gewesen sei. Auf Grund seiner Versuche fand Menguy (331) nämlich, daß eine Emulgierung des Fettes eine unerläßliche Voraussetzung für dessen hemmende Wirkung auf die Funktionen des Magens darstellt. In Versuchen an Ratten und Hunden wies er nach, daß beim Fehlen von Gallensalzen oder Pankreaslipase in das Duodenum eingebrachtes Fett keine Hemmung von Sekretin und Motilität des Magens bewirkt (324, 325, 326, 331).

Auch Sircus (428) konnte eine Sekretionshemmung des Magens nicht nachweisen, wenn Fett allein in eine isolierte Duodenalschlinge eingegeben wurde. Wenn das Fett jedoch zuvor mit Pankreassaft vermischt und anschließend inkubiert wurde, dann trat nach Instillation dieses Gemisches ins Duodenum eine Hemmung der Magensekretion auf. Galle war bei den Versuchen von Sircus nicht notwendig, um eine Hemmung des Magens durch Fett im Duodenum auszulösen.

Menguy konnte sogar durch alleinige parenterale Verabfolgung von Gallensalzen bei Hunden (328) und Ratten (327) eine Hemmung der Magensekretion

hervorrufen. Der gleiche Autor schrieb auch die sekretorische Hemmung des Magens, die er nach einer Unterbindung des Gallenganges beobachtete, einer Erhöhung der Konzentration an Gallensalzen im Blut zu (331). Menguy (331) äußerte daher die Vermutung, daß die durch intraduodenales Fett ausgelöste Hemmung des Magens möglicherweise durch Gallensalze vermittelt wird, die während der Fettverdauung und Fettresorption ins Blut zurückresorbiert werden. Allerdings sieht er diese Theorie keineswegs für bewiesen an.
Auch Morgan (338) beobachtete bei Versuchen an Ratten, daß die hemmende Wirkung von Triglyceriden innerhalb einer Stunde nach Ableitung der Galle verlorengeht, durch Zugabe von Gallensalzen zum infundierten Fett aber sofort wiederauftritt. Die Gallensalze können dabei durch einen Emulgator (z.B. Tween 80) ersetzt werden. Beim Fehlen auch von Pankreassaft stellt sich die Hemmwirkung des Triglycerids auch nach Ersatz der Gallensalze nicht wieder ein. Die Pankreaslipase ist also ebenso wie die Gallensalze unerläßlich für das Zustandekommen einer durch Fett bedingten Hemmung des Magens. Fettsäuren selbst hemmen die Magenmotilität auch bei Abwesenheit von Galle und Pankreassaft, wie am Beispiel der Ölsäure von Morgan (338) gezeigt werden konnte. Im emulgierten Zustand sind sie noch wirksamer. Daß Seifen und Fettsäuren die Magenmotilität stärker hemmen als die ursprünglichen Triglyceride, demonstrieren bereits 1941 Quigley und Meschan (389).

Es ist aus diesen Versuchen der Schluß gezogen worden, daß die Hemmung des Magens nicht durch die Triglyceride selbst bewirkt wird, sondern durch die freien Fettsäuren, die im Zusammenwirken von

Pankreaslipase und Gallensalzen aus den Neutralfetten freigesetzt werden (338).
Einen indirekten Beweis für die Bedeutung der Galle beim Zustandekommen der Magenhemmung durch Fett im Duodenum erbrachtne Morgan und Simmonds (337). Sie beobachteten bei Ratten nach Ableitung der Galle eine abnorm rasche Entleerung des Magens nach einer Fettmahlzeit.
Die Ergebnisse bei Ableitung und Wiedereinleitung der Galle lassen eher einen intraluminalen als einen intrazellulären Wirkungsort der Galle bei der durch Fett bedingten Hemmreaktion vermuten. Die Wirkung der Galle bei dieser Reaktion geht nämlich offensichtlich auf ihre oberflächenaktiven Eigenschaften zurück. Die Galle bewirkt eine Emulgierung der Triglyceride, sie beschleunigt die Lipolyse und fördert schließlich auch die feine Dispergierung der Spaltprodukte der Fettverdauung, so daß die freigesetzten Fettsäuren eine genügend hohe Konzentration erreichen können, um den hemmenden Mechanismus auszulösen (338).

Die Tatsache, daß Duodenalextrakte, die Enterogastron enthalten sollten, nicht durchweg hemmende Wirkungen auf vagusdenervierte Magentaschen ausüben und somit in sehr vielen Fällen die physiologische Wirkung von intraduodenalem Fett durch diese Duodenalextrakte nicht reproduziert werden kann, veranlaßte Grossman (185) zu der Feststellung, daß diese Darmextrakte nicht das wirkliche Enterogastron enthalten, sondern daß die in den Extrakten der Darmschleimhaut vorkommenden Hemmsubstanzen vielmehr unspezifischer Natur seien. Die Enterogastrontheorie

wird jedoch dadurch nicht widerlegt (241).

Johnson und Magee führten 1965 ferner Versuche mit Pankreozymin-Cholecystokininhaltigen Extrakten aus der Duodenalschleimhaut durch und konnten in vollständig denervierten Magentaschen eine Hemmung der Motilität durch diese Extrakte nachweisen (242). Höhere Dosen des Pankreozymin-Cholecystokininextraktes führten dabei zu einer vollständigen Hemmung der Magenmotilität; kleinere Mengen verminderten Frequenz und Amplitude der Magenkontraktionen, bewirkten also eine teilweise Hemmung der Magenmotorik. Im innervierten Magen war die Dauer der motorischen Hemmung wesentlich kürzer als in denervierten Magentaschen (242).

Pepton, intraduodenal verabreicht, hemmte ebenfalls die Magenmotilität, sei es durch Freisetzung von Enterogastron oder von Cholecystokinin-Pankreozymin aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms (242). Von den Eiweißstoffen ist bekannt, daß sie die Sekretion von Cholecystokinin und Pankreozymin besonders stark anregen (376).
Da andere Autoren, nämlich Gillispie (165) und Jordan (253) zeigten, daß Cholecystokinin auch die durch Histamin, Gastrin und Nahrung induzierte Magensekretion vermindert, enthalten die von Johnson und Magee untersuchten Pankreozymin-Cholecystokinin-präparate möglicherweise das physiologisch aktive Prinzip, das bisher dem Enterogastron zugeschrieben worden ist.
Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß das erste wirksame Präparat, das von Kosaka und Lim untersucht wurde, starke Cholecystokininwirkungen

und Cholecystokininbeimengungen auswiese (242).

Gregory (175) stellte 1956 fest, daß durch Instillation einer Vielzahl von hypertonischen Lösungen (z.B. Pepton, Glukose, Kochsalz) ins Duodenum die Motorik in vollständig denervierten Magentaschen auffallend gehemmt wird. Es wurde deshalb postuliert, daß auch die Wirkung des fein emulgierten Triglyzerides und vor allem seiner Verdauungsprodukte auf osmotische Effekte zurückzuführen ist (328). Da der osmotische Druck einer Emulsion sehr gering ist, kämen für diesen Mechanismus der Freisetzung des Hemmhormons tatsächlich im wesentlichen die freien Fettsäuren in entsprechend hoher Konzentration in Frage. Nach Johnson (241) ist die duodenale Hyperosmolarität der wichtigste Faktor bei der Absonderung eines den Magen hemmenden Hormons aus der Duodenalschleimhaut.
Zwischen der Hemmreaktion auf Fett und auf eine hypertonische Lösung gibt es aber gewisse Unterschiede, die verschiedene Wirkungsmechanismen vermuten lassen. Vor allem unterscheidet sich der Bereich der Hemmreaktion im Darm auf Fett von demjenigen hypertonischer Lösungen. Die Hemmreaktion hypertonischer Lösungen ist auf das Duodenum und auf den oberen Abschnitt des Jejunum beschränkt, während die hemmende Reaktion auf Fett auch noch vom terminalen Ileum aus hervorgerufen werden kann, eine ausreichend hohe Konzentration an Gallensalzen vorausgesetzt. Die durch Fett bedingte Hemmung des Magens kann also offensichtlich durch den gesamten Dünndarm gesteuert werden (331).

Somit scheint die Enterogastrontheorie der Magenhemmung zwar Gültigkeit zu besitzen, aber die Versuche, das physiologische Hemmhormon, das wirkliche Enterogastron zu isolieren, sind bisher fehlgeschlagen.

3. Der Einfluß von Galle und Pankreassaft auf die Magenfunktion.

Durch Ableitung von Galle (59,329) oder Pankreassaft (12o) aus dem Duodenum können im Tierversuch Duodenalgeschwüre hervorgerufen werden (33o). Derartige experimentelle Schädigungen sind zunächst dem Verlust der Pufferkapazität des Pankreassaftes und der Galle zugeschrieben worden (331), zumal es nach Ausschluß des Pankreassaftes aus dem Zwölffingerdarm zu signifikanten Erniedrigungen des pH-Wertes im Duodenum kommt (2oo).
Nach Anlegen von inneren und äußeren Pankreasfisteln wird der duodenale pH-Wert am stärksten erniedrigt (2oo) und bei dieser Methode der Ausschaltung des Pankreassaftes treten Duodenalulcera auch am häufigsten auf (12o, 13o, 211). Werden solche Versuchstiere durch intravenöse Verabfolgung entsprechender Mengen von bikarbonathaltigen Flüssigkeiten ausreichend substituiert, so vermindert sich die Häufigkeit des Auftretens von Duodenalgeschwüren von 1oo% auf 2o% (132).
Die hohe duodenale Acidität, die sich nach Anlegen einer äußeren Pankreasfistel einstellt, bleibt aber auch bei intravenöser Substitutionstherapie bestehen (2oo).

Nach Pankreatektomie kommen Geschwüre des Zwölffingerdarms nur selten vor (383, 384, 385) und hierbei werden auch die geringsten Änderungen im duodenalen pH-Wert registriert (2oo).
Ausschluß von Galle aus dem Duodenum (gleichgültig, ob durch Unterbindung des Ductus choledochus (59) oder durch Bildung einer Gallenfistel (256)) führt zu einem sehr häufigen Auftreten von Duodenalgeschwüren, obwohl die dabei zur Beobachtung gelangenden Veränderungen der duodenalen Acidität verhältnismäßig unbedeutend sind (219, 437).
Daraus und aus der Tatsache, daß nach Ausschluß von Galle (329) oder Pankreassaft (133, 172, 173, 2o6, 291, 314) aus dem Zwölffingerdarm eine beträchtliche Hypersekretion in denervierten Magentaschen auftritt (171), gleichgültig, ob das Duodenum in seinem Zusammenhang mit dem Magen belassen (33o) oder ob es in das terminale Ileum transplantiert wird (438), kann geschlossen werden, daß die bei diesen Versuchsbedingungen im Gastrointestinaltrakt beobachteten Veränderungen nicht ausschließlich auf ein verringertes Säureneutralisationsvermögen des Duodenalinhalts bezogen werden können, sondern daß vielmehr ein komplizierterer Mechanismus zugrundeliegen muß (331).

Elliot und seine Mitarbeiter beobachteten bei Hunden die größte Steigerung der durch Nahrung stimulierten Magensekretion nach Unterbindung und Durchtrennung der Pankreasgänge. Auch nach Pankreatektomie kam es bei diesen Versuchen zu einer beträchtlichen Zunahme des Sekretionsvolumens, während die Schaffung einer äußeren Pankreasfistel nur eine mäßige Sekretionssteigerung zur Folge hatte (133).

es besteht also hinsichtlich der Änderungen der duodenalen Aciditätsverhältnisse, hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Duodenalgeschwüren und hinsichtlich der Auswirkung auf die Magensekretion offenbar ein Unterschied, ob der Pankreassaft zwar sezerniert, aber durch eine Fistel verlorengeht, oder ob er überhaupt nicht abgesondert wird (2oo). Es sei hervorgehoben, daß auch widersprüchliche experimentelle Arbeiten vorliegen (31, 133, 14o, 171, 2oo, 437).

Da die durch Fett im Duodenum ausgelöste Hemmung der Magenfunktion nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Galle und Pankreassaft zustandekommt (326), könnte die nach Verlust von Galle oder Pankreassekret auftretende gastrische Hypersekretion auf einen Wegfall der durch Fett bedingten Sekretionshemmung des Magens bezogen werden (331).

Menguy beobachtete nun bei Hunden nach Ableitung der Galle eine ausgeprägte Störung der Leberfunktion und gleichzeitig eine verstärkte Reaktion in einer denervierten Magentasche auf eine Standarddosis Histamin, die in den oberen Dünndarm eingegeben worden war. Es ist deshalb auch möglich, daß die durch Galleverlust bedingte Hypersekretion des Magens durch eine verstärkte intestinale Phase der Magensekretion hervorgerufen wird, welche einer verminderten Fähigkeit der Leber, aus dem Darm stammendes Histamin zu inaktivieren, zuzuschreiben ist. (331).

Außerdem konnte Menguy durch alleinige intravenöse Verabreichung von Gallensalzen bei Hunden (328) und Ratten (327) die Magenmotilität hemmen. Er erweckte damit den Widerspruch zahlreicher anderer Autoren, die bei

derartigen Versuchen entweder keine Hemmung der Magenmotilität demonstrieren konnten (338) oder, falls doch, nur bei Verwendung toxisch hoher Dosen von Gallensalzen, die bei den Versuchstieren (Hunden) Nausea und Erbrechen hervorriefen (360).
Menguy (328) beobachtete auch nach intraperitonealer Anwendung von Gallensalzen eine Hemmung der Magenmotilität. Das könnte der deutlichen Hemmwirkung der Gallensalze auf die glatte Muskulatur zuzuschreiben sein, die auftritt, wenn Gallensalze auf die Serosa appliziert werden. Dies hat bereits Emmelin 1941 festgestellt (136).
Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß die Eingabe von Galle ins Duodenum eine deutliche Hemmung der durch Nahrung ausgelösten Sekretion in denervierten Magentaschen bewirkt (5). Da die Instillation von Gallensalzen ins Duodenum keine Hemmung des Magens hervorruft (6, 242, 338), muß ein anderer Wirkstoff in der Galle für die Sekretionshemmung verantwortlich sein.
Instillation von Pankreassaft in den Zwölffingerdarm führt nicht zu einer Hemmung des Magens (242).

4. Der hemmende Einfluß von Kohlenhydraten und und hyperosmolaren Lösungen im oberen Dünndarm auf die Magenfunktion.

Wenn Kohlenhydratlösungen in den Zwölffingerdarm eingegeben werden, üben sie auf die Sekretion und Motilität des Magens einen hemmenden Einfluß aus. Diese Wirkung ist weniger deutlich als die bei Fett beobachtete und steht offensichtlich

in Beziehung zur Menge und Konzentration der ins Duodenum eingegebenen Kohlenhydratlösung (113). Die Hemmung ist nur gering, wenn der Magen unter dem Einfluß von Histamin sezerniert (113). Die Kohlenhydrate haben nur dann eine hemmende Wirkung auf die motorische und sekretorische Funktion von denervierten Magentaschen, wenn sie direkt in den Zwölffingerdarm oder in den Anfangsteil des Jejunums eingegeben werden. Instillation von Zuckerlösungen in den Magen, ins Ileum oder in das Colon bewirkt keine Hemmung des Magens (387).

a. Mechanismus dieser Hemmung.

Da die Hemmung des Magens durch Kohlenhydrate im oberen Dünndarm vor einer wesentlichen Änderung des Blutzuckerspiegels eintritt, erscheint es unwahrscheinlich, daß sie auf resorbierte Substanzen zurückzuführen ist (331).
Die Tatsache, daß Dextran und eine hypertonische Kochsalzlösung eine ähnliche Wirkung auf die Magenfunktion haben (428), läßt vielmehr die Existenz eines allgemeinen Osmorezeptorenmechanismus vermuten, der auf verschiedene gelöste Stoffe oberhalb eines kritischen Wertes der Osmolarität anspricht (331).

Die Vorstellung von Osmorezeptoren im Zwölffingerdarm und im oberen Jejunum stammt von Carnot und Chassevant 1905 (79). Diese Autoren fanden, daß Salzlösungen mit der gleichen osmotischen Konzentration wie im Plasma den Magen schneller verlassen als verdünntere oder konzentriertere Lösungen. Dies ist später von mehreren anderen Autoren bestätigt worden (21, 322, 423).

Viele chemisch gelöste Stoffe, wie z.B. Glucose, Sorbit, Sulfate, Kalium- und Kalziumsalze) entfalten pro Osmol etwa dieselbe Hemmwirkung auf den Magen (222).

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung wird offenbar teilweise auch durch Osmorezeptoren in der Duodenal- und Jejunalschleimhaut gesteuert. Die Erregung dieser Osmorezeptoren führt zu einer Hemmung der Magenfunktion (222), wobei die Hemmreaktion durch Absonderung eines spezifischen, humoralen Wirkstoffes aus der Darmschleimhaut übertragen wird.

Somit scheint die Möglichkeit gegeben zu sein, daß die verschiedenen chemischen Bestandteile des aus dem Magen ins Duodenum gelangenden Chymus (und zwar zum Teil erst nach Einwirkung der Verdauungssekrete des Duodenalinhalts) über eine ihnen allen gemeinsame physikalische Eigenschaft die motorische und sekretorische Funktion des Magens im Sinne einer Hemmung beeinflussen.

b. Hyperosmolarität und Dumping-Syndrom.

1948 demonstrierte Machella, daß die Hyperosmolarität im oberen Dünndarm auch ein gemeinsamer Faktor bei der Auslösung des Dumping-Syndroms durch eine Vielzahl von Substanzen ist (311). Es wurde die Vermutung geäußert, daß die Symptome des Hyperosmolaritäts- oder Dumping-Syndroms durch einen humoralen Faktor vermittelt werden (237, 238) und daß es sich hierbei möglicherweise um Serotonin oder um eine eng verwandte Substanz handeln könnte.

Diese Vorstellung wird durch die Tatsache unterstützt, daß Serotonin-Antagonisten die verstärkte periphere Durchblutung, die für die erste

Phase des Dumping-Syndroms kennzeichnend ist, sowohl beim Versuchstier als auch beim Menschen vermindern oder aufheben (239, 24o). Uberdies sind einige pharmakologische Wirkungen von Serotonin den Erscheinungen ähnlich, die durch einen Dumping-Reiz durch hypertonische Glucoselösung ausgelöst werden. In beiden Fällen kommt es nämlich zu einer Verminderung der Magen- und Pankreassekretion, zu einer intestinalen Hypermotilität und zu einer Zunahme der peripheren Durchblutung (92, 113, 124, 191, 2o8, 21o, 471, 481).
Der Nachweis erhöhter Serotoninwerte im Pfortaderblut beim experimentellen Dumping-Syndrom spricht ebenfalls für die Beteiligung eines Serotoninmechanismus (125).

c. Die Rolle von Sekretin beim Dumping- Syndrom:

Sekretin wird nicht nur aus der Schleimhaut von Duodenum und Jejunum freigesetzt, wenn diese in Berührung mit salzsäurehaltigem Magensaft kommt, sondern es wird auch abgesondert, wenn eine hypertonische Glucoselösung auf die Schleimhaut der genannten Dünndarmabschnitte einwirkt (376).
Bisher wurde dem Sekretin im allgemeinen ein Einfluß auf das endokrine Drüsengewebe der Bauchspeicheldrüse nicht zuerkannt. Nun konnte neuerdings durch in vitro-Versuche nachgewiesen werden, daß Sekretin einen direkten Reiz auf die pankreatischen Inselzellen von Kaninchen und Hunden ausübt, der zu einer erhöhten Ausschüttung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas und damit zu einer Hypoglykämie führt (376).
Auch bei völlig gesunden Versuchspersonen läßt sich durch intrajejunale Gabe von Glucose das volle Bild des Dumping-Syndroms hervorrufen (416).

Möglicherweise handelt es sich beim Dumping-Syndrom einfach um die Folge einer übermäßigen Stimulierung eines physiologischen Regulationsmechanismus der Magenentleerung (239).

5. Die Wirkung der Duodenumsäuerung auf den Magen.

Sokolow, der im Laboratorium Pawlows arbeitete, beobachtete 1904 als erster, daß durch Einleiten von saurem Magensaft in das Duodenum eines Hundes die Magensäuresekretion, die durch Verfüttern von Fleisch angeregt worden war, in einer Pawlowschen Tasche herabgesetzt wurde. Die Hemmung der Magensekretion durch Instillation von Salzsäure in den Zwölffingerdarm (s. Abb. 5) fand eine umfassende Bestätigung (11,12,13,14,16,27,87,88,91,112,113,122,182, 249,342,378,379,428,486,492), und es konnte ferner sowohl klinisch als auch experimentell gezeigt werden, daß durch Säure im Duodenum nicht nur die Magensekretion, sondern auch die Magenmotilität gehemmt wird (175,407,421,451).
Auch eine starke Verminderung der Pepsinausschüttung ist nach Ansäuerung des Duodenums beschrieben worden (245).
Bereits Sokolow hatte festgestellt, daß durch Ansäuerung des Zwölffingerdarms sowohl die nervalen als auch die gastrischen Phasen der Magensekretion gehemmt werden. Dieses Phänomen ist von sehr großem Interesse, weil es die Existenz eines Autoregulations- oder Rückkoppelungsmechanismus der Magensaft- und Magensäureproduktion bedeutet (331). Der wichtigste Inhibitor der Magensekretion ist demnach die auf das Duodenum einwirkende Magensäure selbst (244).

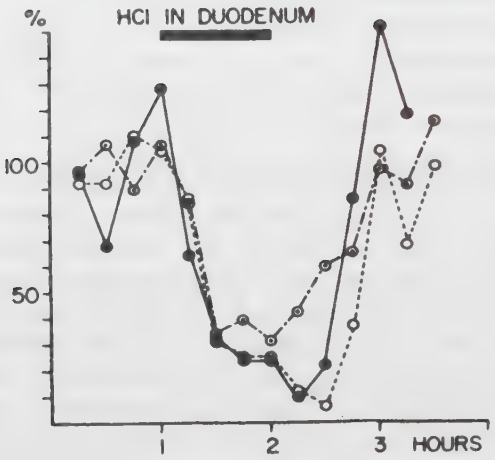

Abb. 3: Hemmung der Säuresekretion in denervierten Magentaschen durch Ansäuerung des Duodenums (17).

Seit Sokolow ist eine Fülle von widersprüchlichen experimentellen und klinischen Arbeiten über dieses Thema veröffentlicht worden. Unstimmigkeiten herrschen sowohl darüber, welche Sekretionsreize des Magens durch die Anwesenheit von Säure im Duodenum unterdrückt werden, als auch darüber, von welchen Abschnitten des Zwölffingerdarmes diese Hemmreaktion ausgelöst werden kann, sowie über den Mechanismus dieser Hemmung.
Pincus wies 1942 nach, daß der Hemmechanismus in Beziehung zur Konzentration der Säure im Duodenum steht und daß die duodenale Acidität einen pH-Wert von wenigstens 2,5 oder darunter aufweisen muß,

damit es zu einer Hemmung der Magensekretion kommt (378). Diese Tatsache fand sich in späteren Untersuchungen immer wieder bestätigt (249, 379, 428).

Eine schwache Säurerung (pH-Wert im Duodenum über 2,5) löst keine Hemmreaktion aus (348). Wird der pH- Wert im Zwölffingerdarm dagegen für einen längeren Zeitraum zu stark erniedrigt (und zwar auf Werte von unter 1,5), so kommt es nach einer Latenzzeit von etwa 45 Minuten zu einer Anregung der Magensekretion, und zwar zu einer Zunahme sowohl der Sekretmenge als auch der Konzentration an freier Salzsäure (23o). Offensichtlich führt eine zu starke Säuerung über eine entzündliche Reizung der Schleimhaut zu einer Freisetzung von Histamin oder einer histaminähnlichen Substanz aus der Duodenalschleimhaut, die dann nach ihrer Resorption die Magensekretion anregt.

Anscheinend ist also ein optimaler pH-Bereich, der sich zwischen 2.o und 2,5 bewegt, notwendig, um die Hemmreaktion auszulösen und aufrechtzuerhalten. Da man bis in die neuere Zeit der Ansicht war, daß unter physiologischen Bedingungen derartig niedrige pH-Werte im Zwölffingerdarm nicht oder nur sehr selten auftreten, wurde die physiologische Bedeutung des duodenalen Säurehemmungsmechanismus lange Zeit ernsthaft angezweifelt (379).

Erst seitdem neuere pH-Messungen ergeben haben, daß im Bulbus duodeni ein höherer Aciditätsgrad vorhanden sein kann als in weiter distal gelegenen Duodenalabschnitten (52) und daß der pH-Wert des Duodenalbulbus stark durch den antralen pH-Wert im Magen beeinflußt wird (19) (nach Mahlzeiten kann im Antrum des Magens und im Bulbus duodeni der gleiche

Säuregrad herrschen)und daß auch bei gesunden, nüchternen Personen im mittleren Abschnitt des Zwölffingerdarms (Meßpunkt kurz unterhalb der Papilla Vateri) die Acidität kurzfristig bis zu einem pH-Wert von 1,5 abfallen kann, wird die Bedeutung dieses Autoregulationsmechanismus erst richtig eingeschätzt (87,372,454,455,491).
Für die Auslösung einer Magenhemmung ist also ein sehr viel höherer Säuregrad im Duodenum erforderlich als für die Freisetzung von Sekretin aus der Duodenalschleimhaut. Sekretin wird bereits bei einem pH-Wert von über 5,o abgesondert (348).

Durch die Ansäuerung des Zwölffingerdarms werden nicht nur alle 3 Phasen der Magensekretion (kephalische, gastrische und intestinale Phase) gehemmt (11,12,13,113,181), sondern es wird auch die durch Histamin ausgelöste Magensäuresekretion unterdrückt(1o, 244,331). Allerdings gelang es nicht in allen Fällen, durch Perfusion das Zwölffingerdarms mit Säure die durch Histamin angeregte Magensekretion zu hemmen (15,18,4o,175,379,428). Manche Autoren konnten diesen Sekretionsreiz nur im innervierten Magen unterdrücken (88,428).
Vollständig kann die durch verschiedene Reize stimulierte Magensekretion durch den Säuremechanismus allerdings nicht blockiert werden. Nach übereinstimmenden Berichten liegt der maximal erreichbare Grad der Hemmung sowohl im innervierten als auch im denervierten Magen bei 7o-75% (17).
Die durch Säure im Zwölffingerdarm ausgelöste Hemmung des Magens bleibt auch nach Ausschaltung der Pankreasfunktion in unverminderter Stärke bestehen (453).

Daß bei funktionstüchtigem Pankreas mehr

Säure ins Duodenum instilliert werden muß, um die Acidität auf einem Wert von 2,5 zu halten, kann durch die Annahme erklärt werden, daß ein Teil der eingegebenen Säure durch das Pankreassekret neutralisiert wird (492).

Die duodenale Hemmung der Magensekretion läßt sich auch durch Duodenektomie (s. Abb. 4) bzw. Transplantation des Zwölffingerdarms oder durch einfache Ausschaltung des sauren Magensaftes aus dem Duodenum (z.B. durch eine Magenfistel) demonstrieren. Zahlreiche Autoren konnten nachweisen, daß nach Entfernung oder Transplantation des Duodenums die Säuresekretion im Magen ganz beträchtlich zunimmt, und zwar sowohl die Basalsekretion als auch die durch die verschiedenen Sekretionsreize stimulierte Säuresekretion (278). Dies wurde als Wegfall der duodenalen Hemmung gedeutet (10,36,72,181,278,390).

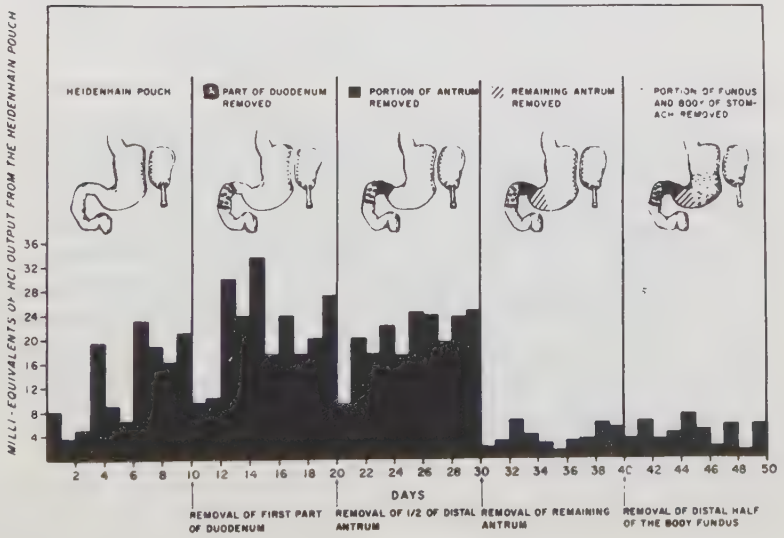

Abb. 4: Die Auswirkung einer Resektion des Duodenum auf die Magensekretion (39o).

Die Duodenalschleimhaut übt also ganz offensichtlich einen s t ä n d i g e n hemmenden Einfluß auf die Magensäuresekretion aus (276).
Auch nach Ausschluß des sauren Magensaftes aus dem Duodenum (z.B. durch eine Magenfistel) stellt sich eine Hypersekretion des Magens ein, die allerdings nicht so hohe Ausmaße erreicht wie nach Entfernung oder Transplantation des Zwölffingerdarms.
Duodenektomie erhöht in einer vagal denervierten Magentasche die Säuresekretion um das 6-8fache (72, 276), während nach Ableitung des Magensaftes durch eine Magenfistel sich die Sekretion lediglich verdoppelt (276). Die Beurteilung derartiger Versuchsergebnisse wird aber durch die Tatsache kompliziert, daß bereits nach alleiniger Ableitung von Galle und Pankreassaft in das terminale Ileum eine ebenso starke Hypersekretion auftritt (33o).
Die gastrische Sekretionssteigerung nach Entfernung oder Transplantation des Duodenums ist folglich nicht allein dem Wegfall der duodenalen Hemmung zuzuschreiben, sondern ist zum Teil auch dem Verlust der hemmenden Wirkung von Galle und Pankreassaft auf die Magensekretion zuzurechnen (331).
Wird bei Hunden das Duodenum abschnittsweise entfernt, so wird jeder Eingriff von einer weiteren Steigerung der Magensäuresekretion begleitet (276,354,39o). (s.Abb.5).

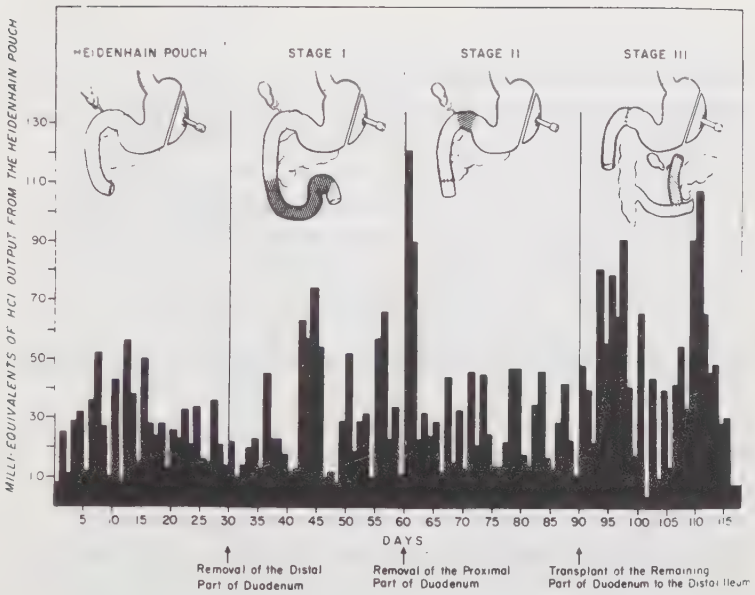

Abb. 5: Die Auswirkung einer fortschreitenden Resektion des Duodenums auf die Magensekretion (39o).

Dabei nimmt die Sekretion im Verhältnis zur Größe des entfernten Duodenalabschnittes zu (354). Nur durch vollständige Entfernung des gesamten Zwölffingerdarms wird der durch duodenale Ansäuerung ausgelöste, hemmende Effekt auf den Magen vollständig aufgehoben (276). Das weist in Verbindung mit der Tatsache, daß durch Instillieren von Säure ins Jejunum nicht nur keine Hemmung, sondern vielmehr eine Stimulierung der Magensäuresekretion auftritt (231, 427,428) darauf hin, daß die Hemmung der Magensekretion,

die durch Ansäuern des Darminhalts zustandekommt, offensichtlich auf das Duodenum beschränkt ist und daß dieser Mechanismus anscheinend von allen Duodenalabschnitten ausgelöst werden kann (276). Diese Ergebnisse waren von anderen Autoren nicht völlig reproduzierbar (18,489). Zweifelsohne fällt jedoch dem Bulbus duodeni auf Grund der dort herrschenden höheren Acidität die wesentliche Rolle bei der Auslösung des Hemmmechanismus zu (18,457).

a. Mechanismus der durch Säure im Duodenum ausgelösten Hemmung des Magens.

Code und Watkinson (88) sowie Sircus (428) konnten nach duodenaler Ansäuerung regelmäßig die Säuresekretion in innervierten Pawlowtaschen von Hunden, denen Fleisch verfüttert oder deren Magensekretion durch Histamin angeregt worden war, hemmen. In vagusdenervierten Nebenmägen gelang ihnen dies jedoch in keinem Fall. Die Autoren folgerten daraus, daß die duodenale Hemmung von einer intakten nervalen Verbindung zwischen Zwölffingerdarm und Magen abhängig ist und Code und Watkinson (88) waren außerdem der Ansicht, daß die duodenale Hemmung nur die kephalische Phase der Magensekretion beeinflußt.

Diesen wenigen Berichten steht aber eine Vielzahl von Arbeiten gegenüber, in denen gezeigt werden konnte, daß durch Säure im Duodenum die Sekretion nicht nur in innervierten, sondern auch in denervierten Nebenmägen gehemmt werden kann (6,1o,11,12,14,72,139,181).

Gregory beispielsweise demonstrierte an Versuchstieren mit vollständig denervierten, transplantierten Nebenmägen, in denen die Säuresekretion durch subkutane Histamingaben angeregt worden war, nach duodenaler Instillation von o,1 n Salzsäure eine Hemmung der Säuresekretion und der Magenmotilität (175).

Jones und Harkins erzielten in denervierten Heidenhainnebenmägen, deren Säureproduktion durch intragastrale Infusion von Äthylalkohol ausgelöst worden war, sogar eine stärkere Sekretionshemmung als in innervierten Pawlowtaschen (249).
Am humoralen Mechanismus der durch Säure im Duodenum ausgelösten Hemmung des Magens kann folglich kaum noch gezweifelt werden. Daß daneben eine intakte vagale Innervation des Magens die duodenale Hemmreaktion in gewisser Weise beeinflußt, soll später dargelegt werden.
Nach jetzt allgemein gültiger Theorie wird bei Einwirkung einer ausreichenden Säurekonzentration auf die Duodenalschleimhaut aus dieser ein Gewebshormon abgesondert, das nach seiner Resorption die sekretorischen und motorischen Funktionen des Magens hemmt.
Nach Ansicht von Babkin (27) werden alle sekretorischen Reize des Magens letzten Endes durch Histamin vermittelt. Da nun durch duodenale Ansäuerung alle Sekretionsreize des Magens gehemmt werden, ist die Anschauung geäußert worden, daß das Hemmhormon, das bei saurer Reaktion von der Schleimhaut des Zwölffingerdarms abgesondert wird, Histamin zu neutralisieren vermag (457) und auf diese Weise seine Hemmwirkung entfaltet. Nagano ist es gelungen, die intestinale Phase der Magensekretion durch ein Antihistaminicum (Promethazin) zu hemmen (347).

b. Die Rolle von Sekretin und Cholecystokinin bei der durch duodenale Ansäuerung ausgelösten Hemmung des Magens.

Da durch Säuerung des Zwölffingerdarms nicht nur die Magensekretion gehemmt, sondern auch die Absonderung von Sekretin aus der Duodenalschleimhaut angeregt

wird, liegt es nahe, daß Sekretin nicht nur die Saft- und Bikarbonatsekretion aus der Bauchspeicheldrüse stimuliert, sondern gleichzeitig auch die Magensekretion unterdrückt.
In ihren Bemühungen, den Mechanismus der duodenalen Hemmung der Magensekretion, ausgelöst durch Säure im Zwölffingerdarm, aufzuklären, fanden Dragstedt (122) und Greenlee (17o) 1957, daß Sekretin die Magensekretion zu hemmen vermag. Allerdings konnten diese Autoren nur die gastrische Phase der Magensekretion durch intravenöse Verabreichung von Sekretin unterdrücken, nicht dagegen die beiden anderen Phasen oder die durch Histamin ausgelöste Sekretion.

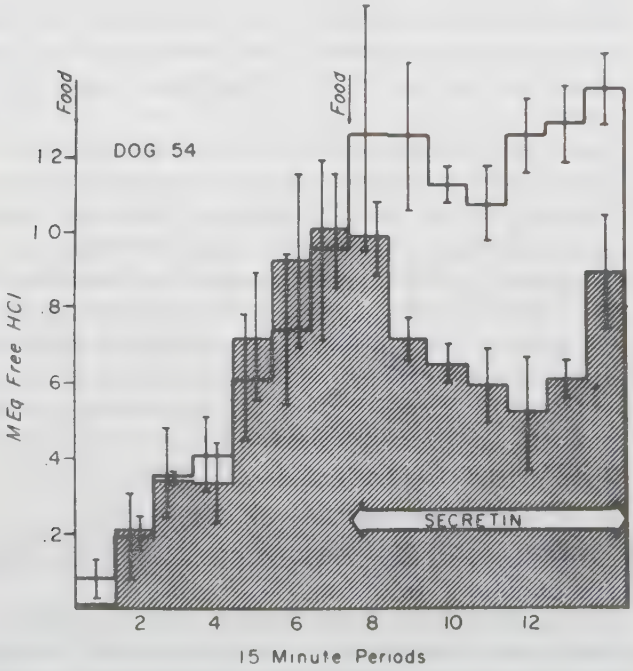

Abb. 6: Hemmung der Magensekretion durch Sekretin (253).

Spätere Untersucher, die zum Teil noch stärker gereinigte Sekretinpräparate verwendeten, bestätigten die Ergebnisse von Dragstedt und Greenlee und demonstrierten außerdem eine Hemmung auch der intestinalen Phase der Magensekretion durch Sekretin (251, 264, 347) (s. Abb. 6).
Da diese Versuche aber teilweise mit unreinen Sekretinextrakten durchgeführt worden waren, war die Möglichkeit gegeben, daß die Hemmwirkung auf den Magen nicht dem Sekretin selbst zukam, sondern durch eine andere, in diesen Extrakten vorhandene Substanz bewirkt wurde (253).
Jordan führte daher mit reinen Sekretin- und Cholecystokininpräparaten analoge Versuche durch und stellte bei seinen Doppelfütterungsversuchen fest, daß Sekretin und Cholecystokinin, wobei letzteres ebenfalls die Säuresekretion im Magen zu hemmen vermag (s. Abb.7), offensichtlich verschiedene Phasen der Magensekretion beeinflussen. Physiologische Dosen von Sekretin unterdrückten bei diesen Versuchen nur die intestinale Phase, während zur Hemmung der gastrischen Phase toxisch hohe Sekretindosen erforderlich waren. Cholecystokinin dagegen hemmte in physiologischen Dosen sowohl die antrale als auch die intestinale Phase der Magensekretion. Die in vagal denervierten Nebenmägen durch Histamin ausgelöste Säuresekretion wird von beiden Gewebshormonen nicht beeinflusst (253).

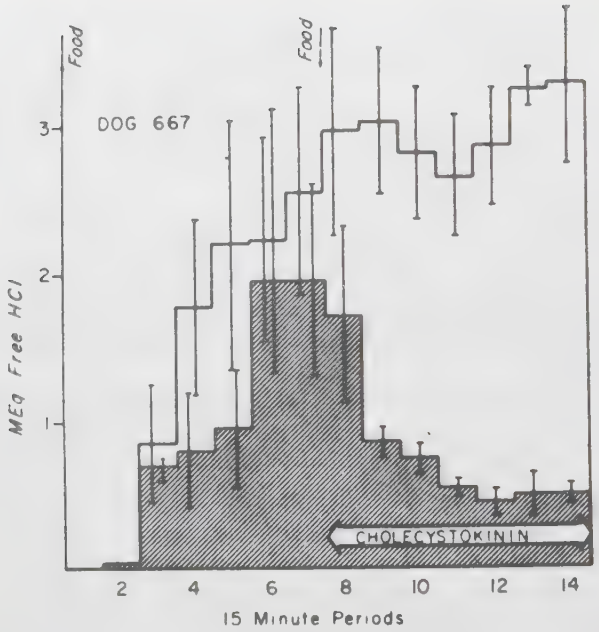

Abb. 7: Hemmung der Magensekretion durch Cholecystokinin. (253)

Wormsley und Grossman (492) sowie Albo et al. (6) wiesen allerdings nach, daß durch Sekretin der gleiche Grad der Sekretionhemmung hervorgerufen werden kann, wie durch Instillation von Säure in das Duodenum.
Nach einer Mahlzeit wird aber nicht soviel endogenes Sekretin aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt, um eine maximale Hemmung der Magensäuresekretion hervorzurufen (392).
Das stimmt mit dem Befund überein, daß die durch eine

Mahlzeit hervorgerufene Pankreassaftsekretion (2o) viel geringer ist, als die maximale Reaktion der Bauchspeicheldrüse auf Sekretin intravenös (32).

Durch die Arbeit von Wormsley und Grossman (192) finden die ersten Berichte über die sekretionshemmende Wirkung von Sekretin auf den Magen ihre Bestätigung.

Nach Greenlee übt Sekretin eine direkte Hemmwirkung auf die säuresezernierenden Belegzellen des Magens aus (17o).

Dragstedt dagegen äußerte die Ansicht, daß Sekretin die Freisetzung von Gastrin aus der Antrumschleimhaut des Magens blockiert und auf diese Weise einen hemmenden Einfluß auf die Sekretionstätigkeit des Magens ausübt (122). Gegen diese Anschauung spricht die Tatsache, daß Säure im Duodenum bzw. intravenös gegebenes Sekretin auch die durch exogenes Gastrin hervorgerufene Magensekretion hemmen (14, 165).

Quintana et al. (39o) zogen aber gerade aus der Tatsache, daß Sekretin auch die durch Gastrin stimulierte Magensekretion hemmt, den Schluß, daß Sekretin nicht nur die Freisetzung von Gastrin aus der Antrumschleimhaut blockiert, sondern daß es auch eine vorübergehende, atropinartige Wirkung auf die Belegzellen des Magens ausübt.

Bei Instillation von Galle in das Duodenum (und zwar in Mengen, die denjenigen entsprechen, welche auf einen Sekretionsreiz hin abgesondert werden) tritt die Sekretionshemmung von Sekretin auf den Magen sofort wieder in gleicher Stärke wie zuvor auf (6).

Im Gegensatz dazu beobachtete aber Gryboski (189), daß auch nach Ableitung der Galle in das terminale Ileum die hemmende Wirkung von Sekretin auf den Magen erhalten bleibt.

Von der Pankreassaftsekretion ist die hemmende Wirkung von Sekretin auf den Magen unabhängig. Auch nach

Unterbindung der Pankreasgänge (6,189) oder bei pankreatektomierten Tieren läßt sich durch Sekretin eine Hemmung der Magensekretion auslösen (264, 453).

Die sekretionshemmende Wirkung von Cholecystokinin auf den Magen kann dagegen auch nach Ableitung der Galle aus dem Duodenum in unverminderter Stärke demonstriert werden (259).

Während Cholecystokinin Sekretion und Motilität im Gastrointestinaltrakt beeinflusst, sind die Wirkungen von Sekretin ausschließlich auf die sekretorischen Vorgänge im Verdauungstrakt gerichtet (242).

Sekretin stellt ohne Zweifel nur einen Faktor dar, der an der durch einen niedrigen pH-Wert im Duodenum ausgelösten Hemmung des Magens beteiligt ist (264, 331, 453).

Daß an dieser Hemmreaktion aber noch andere Wirkstoffe oder Mechanismen beteiligt sein müssen, geht aus der Tatsache hervor, daß im Gegensatz zu Sekretin Säure im Zwölffingerdarm nicht nur alle Sekretionsreize des Magens, sondern auch die Magenmotilität zu hemmen vermag. Nach Ansicht von Gregory (177) wird durch salzsauren Magensaft nicht nur Sekretin (113, 185), sondern auch Enterogastron aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt. Aber auch Cholecystokinin ist mit großer Wahrscheinlichkeit an der Steuerung der sekretorischen und motorischen Aktivität des Magens beteiligt (242).

Der genaue Angriffspunkt von Sekretin und Cholecystokinin bei der Steuerung der Magensäuresekretion ist noch nicht bekannt.

Die bisher vorliegenden Versuchsergebnisse lassen jedoch eher an eine unmittelbare Einwirkung auf die säureproduzierenden Belegzellen des Magens denken (17,253).

c. Vagale Einflüsse auf die durch Säure im Duodenum ausgelöste Hemmung der Magenfunktion.

Nach Duodenektomie kommt es in innervierten und denervierten Mägen zu einer unterschiedlich starken Zunahme der Säuresekretion. Während in denervierten Nebenmägen die Sekretion nach einem derartigen Eingriff um das 6-8-fache ansteigt, kommt es im innervierten Magen lediglich zu einer Erhöhung der Sekretion um das 2-3-fache (276). Demnach wirkt der Nervus vagus also der duodenalen Hemmung entgegen.
Ferner kann am vagal innervierten Magen eine Abhängigkeit des Grades der Sekretionshemmung (hervorgerufen durch Säure im Duodenum oder durch Sekretin) von der zur Sekretionsauslösung verwendeten Histamindosis demonstriert werden. Dabei kann gezeigt werden, daß mit steigender Histamindosis die Säuresekretion der duodenalen Hemmung immer mehr widersteht (492). Wenn durch die Histamindosis mehr als 60% der maximalen Säuresekretion hervorgerufen wird, kann im Magen mit intakter Vagusinnervation durch Säure im Duodenum keine Hemmung der Magensekretion mehr ausgelöst werden (88). Eine Abhängigkeit der Sekretionshemmung von der zur Sekretionsauslösung verwendeten Gastrindosis besteht dagegen nicht (492).
Während Sekretin in vagal denervierten Nebenmägen die durch Histamin stimulierte Magensekretion nicht zu hemmen vermag, kann im innervierten Magen eine derartige Hemmung nachgewiesen werden. Dabei hemmt Sekretin im innervierten Magen die durch Gastrin angeregte Magensekretion starker als die durch Histamin stimulierte Säuresekretion. Offensichtlich fördert also der Vagus die Hemmwirkung von Sekretin auf die durch Histamin hervorgerufene Magensekretion. Auf

die Hemmung der durch Gastrin bewirkten Magensekretion hat die Vagusinnervation eine ähnliche Wirkung (492).
Der Vagus übt also auf die vom Duodenum ausgehende Sekretionshemmung des Magens teils fördernde, teils hemmende Einflüsse aus, die nicht notwendigerweise auf einen direkten Vagusreflex zurückzuführen sind.

Der Sympathicus dagegen beeinflußt weder den duodenalen Hemmechanismus noch die sekretorische Reaktion des Magens auf einen antralen Reiz (17).
Für die durch Säure im Zwölffingerdarm ausgelöste Hemmung der motorischen Aktivität des Magens ist allerdings ein hemmender sympathischer Reflex zwischen Duodenum und Magen postuliert worden (408).

d. Bedeutung der durch Säure im Duodenum hervorgerufenen Hemmung des Magens.

Bei Patienten mit Geschwüren des Zwölffingerdarms werden eine extrem starke Hypersekretion und Hypermotilität des Magens beobachtet, während bei Kranken mit Magenulcera diese Symptome häufig fehlen (261, 281,461).
Dabei findet sich sowohl eine erhöhte Nüchternsekretion als auch eine gesteigerte Reaktion auf einen sekretorischen Reiz. Der pH-Wert im Duodenum soll allerdings bei Patienten mit Duodenalgeschwüren nur tagsüber niedrigere Werte als bei Gesunden aufweisen (25).
Die Pepsin- und Kathepsinausschüttung ist dagegen beim Ulcus duodeni-Kranken nicht erhöht (281).

Mehrere Autoren fanden bei Patienten mit Geschwüren des Zwölffingerdarms eine 2-3mal höhere Gastrinaktivität in der Antrumschleimhaut des Magens

gegenüber Patienten mit Magengeschwüren (54, 135, 144, 196) oder gegenüber Gesunden (54,196). Dabei ist die Frage noch ungeklärt, ob die Antrumschleimhaut beim Ulcus duodeni einen höheren Gehalt an Gastrin aufweist oder ob das Gastrin bei diesen Patienten eine stärkere Wirksamkeit besitzt (135,144).
Die bei Patienten mit einem Ulcus duodeni gefundenen erhöhten Sekretions- und Säurewerte des Magens spiegeln ein Versagen des physiologischen Gleichgewichts wider, bei welchem normalerweise die Absonderung von saurem Magensaft durch einen im Zwölffingerdarm und im Antrum ventriculi gelegenen Autoregulations- oder Rückkoppelungsmechanismus begrenzt wird (348,457).
Tatsächlich haben Shay und seine Mitarbeiter (422) bereits 1942 nachgewiesen, daß bei Patienten mit Duodenalgeschwüren durchschnittlich die doppelte Säurekonzentration als bei Gesunden im Zwölffingerdarm vorhanden sein muß, damit eine Sekretionshemmung im Magen zustandekommt. Es konnte auch gezeigt werden, daß bei Patienten mit Duodenalgeschwüren die durch Histamin stimulierte Säuresekretion entweder überhaupt nicht oder nur in weit geringerem Ausmaß als bei Gesunden unterdrückt werden kann, wenn den Versuchspersonen o,1 n Salzsäure in den Zwölffingerdarm infundiert wird (244).
Das würde bedeuten, daß bei Kranken mit Zwölffingerdarmgeschwüren eine ungewöhnlich hohe Resistenz gegen den duodenalen Hemmechanismus besteht.
Shay beobachtete, daß nach Heilung des Ulcus duodeni diese Resistenz wieder verschwand (422).
Die duodenale Hemmung von Sekretion und Motilität des Magens ist also Teil eines Schutzmechanismus, der die Schleimhaut des Magens und des Zwölffingerdarms vor Geschwürsbildungen durch ein allzu saures

Verdauungssekret bewahrt (16, 115, 348, 39o).
Reiner Magensaft, wie er vom Magenfundus abgesondert wird, ist eine außerordentlich agressive Flüssigkeit, der die normale Schleimhaut von Magen, Duodenum oder Dünndarm anzudauen vermag, wodurch Schleimhautdefekte entstehen, die von peptischen Geschwüren nicht zu unterscheiden sind (121).
Reinem Magensaft ist die Schleimhaut des oberen Verdauungstraktes ganz besonders bei der Nüchternsekretion, also bei leerem Magen ausgesetzt. Gerade dann ist der duodenale Regulationsmechanismus besonders wichtig.
Verschiedentlich wurde auch über ein Versagen der Säuerung des Duodenums bei der Hemmung von Sekretion und Motilität des Magens berichtet. Menguy konnte bei Ratten mit ligiertem Pylorus durch Infusion von o,1 n Salzsäure in den Zwölffingerdarm keine Hemmung der Magensekretion nachweisen (331). Johnson und Magee beobachteten nach dem Eingeben verdünnter Salzsäure in den Zwölffingerdarm nur bei 2 von 4 Hunden eine Hemmung der Magenmotilität (242). Demling und Ottenjann, die Versuche an gesunden, nüchternen Personen vornahmen, konnten nach Duodenalsäuerung bei 1/5 der Probanden keinen gastralen Aciditätsabfall feststellen, obwohl die Wasserstoffionenkonzentration im Magen hoch war (115).
Die Schwierigkeiten und Unstimmigkeiten bei der Hemmung der durch Histamin stimulierten Magensekretion sind bereits erörtert worden.
Die Hemmung des Magens durch Säure im Zwölffingerdarm und die durch duodenale Hyperosmolarität ausgelöste Hemmung des Magens sind zwei verschiedene Prozesse. (22o,428).
Serotonin ist an der duodenalen Hemmung des Magens durch Säure nicht beteiligt, da Serotonin-Antagonisten die Wirkung von ins Duodenem eingegebener Säure nicht blockieren (394).
Auch zwischen der duodenalen und der antralen Hemmung

der Magensäuresekretion (jeweils durch Ansäuerung der genannten Abschnitte des Gastrointestinaltraktes ausgelöst) sind gewisse Unterschiede vorhanden . Ansäuerung des Antrums hemmt nur die Magensäuresekretion, während durch duodenale Ansäuerung Sekretion und Motilität des Magens gehemmt werden.
Ansäuerung des Antrums bringt die Freisetzung von Gastrin zum Stillstand (457). Für die duodenale Hemmung kann ein derartiger Mechanismus jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.
Die Existenz eines antralen Hemmhormons ("Antrogastron"), das bei Ansäuerung der Antrumschleimhaut aus dieser freigesetzt wird, wird von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt. Die duodenale Hemmung wird dagegen mit Sicherheit auf hormonalem Wege übermittelt, wobei das Duodenum sehr wahrscheinlich über mehr als eine Hemmsubstanz verfügt.
Für die Auslösung der antralen Hemmung schließlich sind wesentlich niedrigere pH-Werte erforderlich. Die Antrumschleimhaut muß einen pH-Wert von 1,5 oder darunter aufweisen, damit die antrale Hemmung der Magensekretion wirksam wird. Die duodenale Hemmung wird dagegen bereits bei einem pH-Wert von 2,5 ausgelöst.

6. Weitere Wirkungen, hervorgerufen durch Ansäuerung des Duodenums.

Säuerung des Duodenalinhalts soll die Freisetzung zahlreicher Gewebshormone aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms auslösen, welche die Funktionen des Verdauungstraktes steuern:
a. S e k r e t i n , dessen vielfältige Wirkungen auf die Sekretionsvorgänge im Gastrointestinaltrakt

bereits Erwähnung fanden;
b. C h o l e c y s t o k i n i n , das vorwiegend die Kontraktion der Gallenblase fördert, aber auch Magensekretion und Magenmotilität beeinflußt;
c. P a n k r e o z y m i n , das die Enzymabsonderung aus der Bauchspeicheldrüse stimuliert;
d. E n t e r o k r i n i n , das die Sekretion der Darmdrüsen anregen soll (349);
e. E n t e r o g a s t r o n , welches Magensekretion und Magenmotilität hemmt (388). Seine Isolierung aus der Duodenalschleimhaut ist jedoch bis heute noch nicht gelungen.
f. I n k r e t i n , D u o k r i n i n oder Duodenin, ein insulinotroper Faktor, der den Blutzuckerspiegel senkt (285). Nach neueren Arbeiten handelt es sich dabei aber um eine Wirkung des Sekretins.
g. Nach Duodenumsäuerung tritt eine Milzkontraktion auf (304). Dieser Effekt ist unabhängig von der Cholecystokininwirkung auf die glatte Muskulatur des Verdauungstraktes, soll aber, teilweise wenigstens, auch durch einen humoralen Faktor übertragen werden, und zwar durch das sogenannte Duodenosplenin (154).
h. V i l l i k i n i n , das die Zottenbewegung aktiviert (274). Es soll einen ganglionären Angriffspunkt besitzen und die in den Ganglienzellen sich abspielenden Prozesse fördern (274,306,467).
Auf die Darmperistaltik und auf den Gallenfluß, sowie auf den Blutdruck hat Villikinin keinen Einfluß (275). Es handelt sich um eine niedermolekulare Substanz (303). Das Hormon wird über die Niere mit dem Harn ausgeschieden. Wirkung und Eigenschaften dieses Urovillikinin stimmen weitgehend mit den Wirkungen und Eigenschaften der aus der Duodenalschleimhaut gewonnenen Substanz

überein, vor allem was das Verhalten der beiden Stoffe bei der Elektrophorese betrifft (444).
i. Freisetzung von Serotonin und damit auch von Histamin, da Serotonin bekanntlich ein Histaminliberator ist (141). Die Freisetzung von Histamin durch Serotonin ist von besonderer Bedeutung, da im menschlichen Dünndarm nicht nur große Mengen von Serotonin (393), sondern auch von Histamin (142) enthalten sind und sich diese beiden Amine bei der experimentellen Erzeugung von Geschwüren im Gastrointestinaltrakt synergistisch verhalten (235).

Nach Duodenumsäuerung wird die Darmschleimhaut mechanischen und chemischen Reizen gegenüber empfindlicher. Mechanische Reize gleicher Intensität lassen nach Ansäuerung des Zwölffingerdarms Zottenbewegungen, muskuläre Schleimhautkontraktionen und Kapillarreaktionen in einem 6-8mal größeren Bezirk der Schleimhautoberfläche auftreten. An der nach duodenaler Ansäuerung gesteigerten Schleimhautempfindlichkeit sollen ganglionäre Faktoren beteiligt sein (307). Diese erhöhte Sensibilität und gesteigerte Reaktionsfähigkeit der Dünndarmschleimhaut tritt gerade dann auf, wenn der Dünndarm mit Chymus gefüllt und die Darmwand schädigenden Wirkungen eher ausgesetzt ist. Duodenumsäuerung führt ebenso wie eine intrajejunal gegebene, konzentrierte Zuckerlösung beim Versuchstier ebenso wie beim Menschen Erscheinungen herbei, die den Frühsymptomen des Dumping-Syndroms gleichen. Dabei summieren sich die nach Duodenumsäuerung und die nach intrajejunal verabreichter Glucoselösung auftretenden hämodynamischen Veränderungen, wie Blutdruckabfall und Tachycardie, wenn beide Reize gleichzeitig auf die Dünndarmschleimhaut einwirken (307).
Duodenumsäuerung führt schließlich auch zu einer Erweiterung der Splanchnikusgefäße und zu einer

Steigerung der Gefäßpermeabilität (307).
Weiterhin kommt es nach Ansäuerung des Zwölffingerdarms zu einer vorübergehenden, kräftigen Steigerung der Leberdurchblutung bis 45% (41). Die Bedeutung dieses letzten Phänomens ergibt sich aus der engen Beziehung zwischen Leberdurchblutung und Leberfunktion (116). Damit läßt sich auch die Tatsache erklären, daß nach Billroth II-Operationen mehr Leberspätschäden beobachtet werden als nach Magenresektionen, die nach Billroth I durchgeführt werden (297).
Die umfassende Förderung, die Verdauung und Resorption durch eine Ansäuerung des Duodenums erfahren, wird damit deutlich.

Aber nicht nur Prozesse, welche mit Verdauung und Resorption in Zusammenhang stehen, werden durch die Ansäuerung des Zwölffingerdarms beeinflußt. Die mit der Nahrungsaufnahme zusammenhängende, periodische Säuerung des Duodenum nimmt vielmehr auch Einfluß auf zahlreiche Organfunktionen, die mit Verdauung und Resorption nicht unmittelbar in Beziehung stehen.

Sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier kommt es nach duodenaler Ansäuerung zu einer deutlichen Senkung des arteriellen Mitteldruckes. Dabei wird auch vorübergehend der Pressorreflex im Carotissinus sowie die blutdruckerhöhende Wirkung einer Splanchnikusreizung stark vermindert (305,361). Das letztere Phänomen dürfte mit dem Postulat von Hess in Zusammenhang stehen, wonach die Gefäße in Bereichen mit gesteigertem Stoffwechsel auf vasokonstriktorische Reize schwächer reagieren (391).

Bei den nach Duodenumsäuerung eintretenden Blutdruckänderungen spielen auch humorale Faktoren

eine Rolle, da die Blutdrucksenkung auch bei Hunden mit gekreuztem Kreislauf eintritt (305). Daneben sind bei der Auslösung der hämodynamischen Veränderungen auch viszero-viszerale Reflexe von Bedeutung (439), die, von der Darmschleimhaut ausgehend, hauptsächlich vom Nervus splanchnikus vermittelt werden. Durch Lokalanästhesie der Duodenalschleimhaut oder durch Novocainblockade des Nervus splanchnikus können die durch Duodenumsäuerung ausgelösten Kreislaufveränderungen gemildert oder aufgehoben werden, nicht dagegen durch Vagotomie (307).
Duodenumsäuerung führt ferner zu einer reversiblen Erhöhung der Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl; die alkalische Phosphatase der Leukozyten zeigt eine erhöhte Aktivität und das retikulo-histiozytäre System weist eine gesteigerte Speicherungsfähigkeit auf (307). Nicht nur die zelluläre Abwehr des Organismus wird durch Ansäuerung des Zwölffingerdarms aktiviert, sondern auch die humoralen Reaktionen zeigen größte Intensität: die phagozytose-stimulierende Fähigkeit des Serums nimmt zu, ferner seine bakterizide Kraft, sein Komplement- und Properdingehalt. Die Alpha-2-Globulinfraktion des Serums ist ebenfalls erhöht (307). Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist gesteigert, teils auf Grund der Thrombozytose, teils infolge eines erhöhten Prothrombinspiegels (307).
Im Blut findet sich nach Duodenumsäuerung ein erhöhter Serotonin- und Histamingehalt (307).
Schließlich wird durch Ansäuerung des Duodenums die Aktivität des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystems gesteigert (307).
Auch EEG-Veränderungen sind nach Duodenumsäuerung beschrieben worden, die teilweise auf Veränderungen

der cerebralen Durchblutung beruhen sollen (307).

Die durch Duodenumsäuerung bewirkten Funktionsänderungen im Organismus, die Verdauung, Resorption, Kreislauf, Zusammensetzung und Eigenschaften des Blutes sowie das endokrine System betreffen, werden auf neurohumoralem Weg übertragen. Sie stehen alle im Dienste der Stoffaufnahme und Stoffverarbeitung.

II. Die Funktion des Duodenums bei der Steuerung des Gallenflusses.

Vom Duodenum aus wird nicht nur die Entleerung der Gallenblase gesteuert, sondern der Zwölffingerdarm nimmt auch Einfluß auf die Absonderung von Lebergalle sowie auf deren Zusammensetzung.

1. Cholecystokinin.

Beim Übertritt von Speisebrei aus dem Magen in das Duodenum wird durch Einwirkung bestimmter Bestandteile des Chymus, so vor allem von Fett, auf die Duodenalschleimhaut aus dieser ein Hormon mit Polypeptidcharakter, das Cholecystokinin freigesetzt, das auf dem Wege über den Blutstrom eine Kontraktion und damit eine Entleerung der Gallenblase herbeiführt (232,254,448).
Cholecystokinin wurde von Ivy und Oldberg 1928 entdeckt, die auch dessen Hormoncharakter nachweisen konnten (232).
Auch intraduodenal gegebenes Sorbit setzt Cholecystokinin aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms frei (382,44o,443,445,447). Es ist zwar nicht das stärkste Sekretagogum für Cholecystokinin, wird aber wegen seiner besonders guten Verträglichkeit im Humanversuch sehr gerne verwendet.
Bei nüchternen Versuchspersonen ist die Cholecystokininkonzentration in der Lymphe des Ductus

thoracicus und im Serum sehr niedrig. Nach intraduodenaler Applikation von Sorbit steigt die Cholecystokininaktivität in Blut und Lymphe jedoch beträchtlich an und erreicht 1o Minuten nach der Verabreichung des Sorbit ihr Maximum. Nach 3o Minuten nimmt die Cholecystokininmenge in Lymphe und Serum bereits wieder ab und nach 12o Minuten sind die Nüchternwerte wieder erreicht (448).
Cholecystokinin wird zum Teil sehr schnell im Urin in aktiver Form als Urocholecystokinin ausgeschieden (442,443,446).
Eine gewisse Menge von Cholecystokinin wird auch durch Anticholecystokinin, das Caroli und seine Mitarbeiter 196o entdeckten (8o), oder enzymatisch inaktiviert (448).
Das Anticholecystokinin wird in der Schleimhaut der Gallenblase gebildet und ebenfalls in aktiver Form mit dem Harn ausgeschieden (8o).
Im Gegensatz zum Sekretin erfährt das Cholecystokinin bei seiner Passage durch die Leber keinen Wirkungsverlust (74).
Die Hormonwirkung auf die Gallenblase ist sehr kurz. Bei der Katze ist sie bereits nach 15-6o Sekunden abgeklungen (366).
Intraduodenale Verabreichung von Sorbit ruft eine Erhöhung der Cholecystokininaktivität im Lymphe und Serum um etwa 25o Ivy-Einheiten pro Liter hervor. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß bereits 75 Ivy-Einheiten Cholecystokinin ausreichend sind, um eine Entleerung der Gallenblase herbeizuführen. Somit wird also ein Vielfaches derjenigen Menge an endogenem Cholecystokinin freigesetzt, als für die Entleerung der Gallenblase eigentlich erforderlich wäre ('48).
Die Cholecystokininwirkung auf den Tonus der Gallenblase wird durch Vagusreiz gesteigert (77,194,195,365, 366).
Reizung des Nervus splanchnikus hemmt dagegen die

Wirkung von Cholecystokinin auf die Gallenblase. Die hemmende Wirkung des Splanchnikus greift dabei direkt an den für den Gallenblasentonus verantwortlichen Mechanismus an, da durch Splanchnikusreizung sowohl die hormonalen als auch die vagalen Einflüsse auf die Gallenblase gehemmt werden (17, 194, 195, 366).

Daraus kann man schließen, daß Cholecystokinin direkt auf die Nervenendorgane in der Gallenblasenwand einwirkt (366).
Hormonale und neurale Mechanismen greifen also bei der Steuerung der Gallenblasenentleerung ineinander (366).

Bei beschwerdefreien cholecystektomierten Patienten bewirkt Cholecystokinin eine Abnahme der lichten Weite des Ductus choledochus (56). Dabei ist es noch unklar, ob Cholecystokinin eine Kontraktion des Ductus choledochus oder eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi bewirkt. Die meisten Autoren postulieren eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi (367,403,461).
Kranke mit einer Dyskinesie der Gallenblase sowie cholecystektomierte Patienten weisen im Serum eine hohe Cholecystokininkonzentration und im Harn eine hohe Aktivität an Urocholecystokinin auf (445). Nach Verabfolgung eines Sekretagogums, das zu einer Freisetzung von Cholecystokinin aus der Duodenalschleimhaut führt, steigen diese hohen Konzentrationen noch bedeutend an (448). Diese enorme Zunahme der Cholecystokininkonzentration im Blut nach Cholecystektomie wird auf einen Ausfall des Anticholecystokinins zurückgeführt, das ja in der Schleimhaut der Gallenblase gebildet wird (80).
Patienten mit einer Magenresektion nach Billroth II

scheiden geringere Urocholecystokininmengen im Harn aus als Gesunde (382,468). Das ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß bei diesen Kranken das Duodenum durch die Gastrojejunostomie weitgehend aus den normalen Verdauungsvorgängen ausgeschaltet ist. Der Speisebrei kann hier nicht mehr genügend auf die Schleimhaut des Zwölffingerdarms einwirken, da er aus dem Magen unmittelbar in das Jejunum übertritt. Die Folge ist eine verminderte Freisetzung der für einen geregelten Ablauf der Verdauungsvorgänge wichtigen Gewebshormone aus der Duodenalschleimhaut.

2. Hepatokrinin.

Durch die gleichen Bedingungen, die zu einer Absonderung von Cholecystokinin aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms führen, soll noch eine weiterer Stoff aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt werden, das sog. Hepatokrinin (414).
Hepatokrinin stimuliert die Absonderung von Galle aus der Leber. Dabei beeinflußt es mehr die Menge der gebildeten Galle als deren Zusammensetzung, so daß die Galle unter dem Einfluß von Hepatokrinin dünnflüssiger und salzärmer wird (Hydrocholerese) (414).

3. Sekretin.

Die choleretische Wirkung von Sekretin wurde bereits von Bayliss und Starling 1902 untersucht (37). Allerdings verwendeten Bayliss und Starling Sekretinpräparate, die nur wenige Einheiten Sekretin pro mg Substanz enthielten.
In der Folgezeit wurde die stimulierende Wirkung von Sekretin auf die Gallesekretion mit stärkeren

Sekretinpräparaten wiederholt untersucht (3,4,184, 45o,48o). Aber erst Jonson und seine Mitarbeiter (25o), denen chemisch reine Sekretinpräparate zur Verfügung standen, die 2o ooo klinische Einheiten Sekretin pro mg Substanz enthielten, konnten sichere Aussagen über diese Wirkung des Sekretins machen. Bei diesen Untersuchungen konnte eine allerdings nur schwache choleretische Wirkung des Sekretins eindeutig nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, daß eine Sekretindosis, die vermutlich eine ebenso starke Pankreassaftsekretion auslöst wie eine gewöhnliche Mahlzeit, nur zu einer mäßigen Zunahme der Sekretion von Lebergalle führt. Verglichen mit der choleretischen Wirkung der Gallensäuren ist die choleretische Wirkung von Sekretin nur gering. Zwischen der Sekretindosis und der Absonderung von Lebergalle besteht eine semilogarithmische Beziehung: die Gallesekretion ist direkt proportional dem Logarithmus der Sekretindosis (25o). (s. Abb.8).

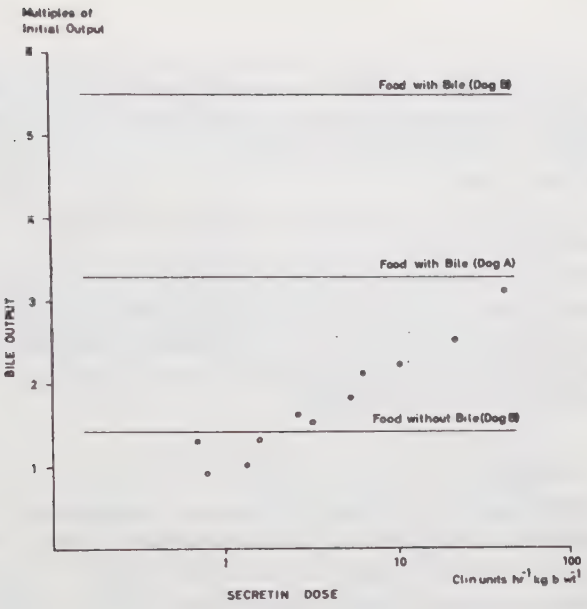

Abb. 8: Beziehung zwischen der Sekretindosis und der Sekretion von Lebergalle. Inital output = Sekretion von Lebergalle unmittelbar vor der Sekretininfusion (25o).

Im Gegensatz zum Hepatokrinin soll das Sekretin auch auf die Zusammensetzung der Lebergalle einen Einfluß nehmen. Es steigert den Bikarbonatgehalt der Lebergalle (436).

III. Die Steuerung der Pankreasfunktion durch das Duodenum.

Die Pankreassekretion wird in erster Linie durch die beiden Gewebshormone Sekretin und Pankreozymin aus

der Duodenalschleimhaut gesteuert. Die beiden Hormone haben einen verschiedenen Angriffspunkt, d.h. sie wirken auf verschiedene Zellgruppen in der Bauchspeicheldrüse ein.
Galle steigert ebenfalls die Enzymsekretion des Pankreas (152).
Neuerdings konnte aber auch gezeigt werden, daß reines Gastrin sowohl den Saftfluß und die Bikarbonatabsonderung als auch vor allem die Enzymsekretion des Pankreas stimuliert (gastrische Phase der Pankreassekretion) (386).

1. Sekretin.

Sekretin ist ein Polypeptid von beträchtlicher Basizität. Über seinen isoelektrischen Punkt liegen allerdings noch keine Berichte vor (179).
Sekretin hat ein Molekulargewicht von 3200 - 3500.
Seine Aminosäuresequenz ist teilweise bekannt.
Die schwefelhaltigen Aminosäuren sowie Tryptophan, Tyrosin, und Prolin fehlen im Sekretinmolekül. (179).
Sekretin regt die zentroacinösen Zellen und die Epithelzellen der Schaltstücke zur Absonderung von Wasser und Bikarbonat an (472). Es führt damit zur Sekretion eines wässrigen Pankreassaftes mit einem hohen Bikarbonatgehalt.
Ein maximaler Saftfluß und eine maximale Bikarbonatabgabe lassen sich entweder durch eine einzelne intravenöse Sekretininjektion oder aber durch eine fortlaufende Infusion von Sekretin erzielen. Bei beiden Methoden sind die erzielten Sekretionswerte nahezu gleich (32,193).
Bei langdauernden Sekretininfusionen kommt es zu einem Abfall der Bikarbonatkonzentration, wobei ein gleichmäßiger Saftfluß aufrechterhalten wird (83).

Sehr hohe Sekretindosen haben eine hemmende Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse. Zwischen dem Pankreasgewicht und der maximalen, durch Sekretin ausgelösten Bikarbonatsekretion besteht beim Hund eine lineare Beziehung (192).
Jorpes und Mutt stellten hochgereinigte Sekretinextrakte her, von denen 1 mg die Produktion von 12 Litern Pankreassaft anregt. Das entspricht 15 Litern einer o.1 n Bikarbonatlösung (255).
Cholinerge Reize steigern die Sekretinwirkung auf das Pankreas (187), durch Atropin soll sie gehemmt werden (2o3).
Salzsäure ist einer der stärksten Reize für die Sekretinfreisetzung aus der Duodenalschleimhaut (242). Aber auch andere Substanzen, wie z.B. Aminosäuren und Fettsäuren führen beim Menschen zu Absonderung von Sekretin (2o3).
Wenn man Sekretin intravenös verabreicht, so steigt der Enzymgehalt im Pankreassekret an. Dabei handelt es sich jedoch lediglich um eine Auswaschung der Enzyme durch den stimulierten Saftfluß (288). Sekretin hat also keine Wirkung auf die Enzymsekretion der Bauchspeicheldrüse (386).
Bei seiner Passage durch die Leber wird das Sekretin zum Teil inaktiviert (73,352,43o). Bridgwater et al. isolierten aus der Leber von Hunden eine Substanz, welche Sekretin zerstört. Dieses Enzym ist hitzelabil und nicht dialysierbar. Sein Wirkungsoptimum liegt bei einem pH-Wert von 3-5 (73). Möglicherweise handelt es sich bei diesem Enzym um Kathepsin und nicht um eine spezifische Sekretinase.
Die mittlere Halbwertszeit für Sekretin im Blutkreislauf beträgt beim Menschen 18 Minuten (289).
Während es als ziemlich sicher gilt, daß die Gastrinfreisetzung aus der Antrumschleimhaut des Magens von cholinergen Mechanismen gesteuert wird, ist es zur Zeit noch unklar, ob dies auch für die Freisetzung

von Sekretin aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms durch Salzsäure u.s.w. beteiligt ist, da durch Applikation von Lokalanästhetika auf die Dünndarmschleimhaut die Sekretinabsonderung vermindert werden kann (409).
Sekretin hat nicht nur einen Einfluß auf das exokrine Drüsengewebe der Bauchspeicheldrüse, sondern es übt auch eine Wirkung auf die Langerhansschen Inseln des Pankreas aus. Bei in vitro-Versuchen konnte nämlich gezeigt werden, daß Sekretin die Inselzellen von Hunden und Kaninchen direkt stimuliert und auf diese Weise zu einer maximalen Ausschüttung von Insulin aus diesen Zellen führt (376).
In einer neuen Arbeit wurde bei Versuchspersonen nach intravenöser Gabe von Sekretin ein Anstieg des Insulinspiegels im Plasma um etwa das Doppelte des Ausgangswertes beobachtet. Endogenes Sekretin, dessen Absonderung durch intraduodenal verabreichte Natrium citricum-Lösung angeregt wurde, hatte dagegen keine Wirkung auf den Insulinspiegel im Plasma, ebensowenig wie die intravenöse Injektion von Pankreozymin-Cholecystokinin. Offenbar hat Sekretin nur in unphysiologisch hohen Dosen eine insulinotrope Wirkung (71).

2. Pankreozymin.

Pankreozymin ist ebenso wie Sekretin ein Polypeptid. Es wird durch eine Reihe von Substanzen aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt, so z.B. durch Pepton, Aminosäuren, Fette und Seifen (203). Salzsäure dagegen bewirkt keine Absonderung von Pankreozymin (472).

Pankreozymin hat ein Molekulargewicht von 4500-5000. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei einem pH-Wert von etwa 8 (179). Möglicherweise ist es mit dem bereits beschriebenen Hormon Cholecystokinin

identisch.
Pankreozymin stimuliert die acinösen Zellen der Bauchspeicheldrüse zur Enzymsekretion (476). Es fördert außerdem den Durchtritt der Enzyme durch die Zellmembranen (2o3). Die Saftmenge wird durch Pankreozymin nicht wesentlich beeinflußt (2o3).

Ebenso wie die Sekretinwirkung wird auch die Wirkung von Pankreozymin auf die Bauchspeicheldrüse durch cholinerge Reize gesteigert (2o3). Atropin und andere Parasympathikolytika hemmen dagegen die Saft- und Enzymsekretion aus dem Pankreas, die durch Sekretin bzw. Pankreozymin stimuliert wurde, aber auch die Ruhesekretion (2o3,447).
Im Gegensatz zu Sekretin wird Pankreozymin-Cholecystokinin in der Leber nicht inaktiviert (74).

3. Der Einfluß der Galle auf die Pankreasfunktion.

Die Galle fördert nicht nur Verdauung und Resorption, sondern sie steigert auch die Enzymsekretion aus dem Pankreas (153). Die sekretionssteigernde Wirkung der Galle betrifft in erster Linie die Abgabe der fett- und eiweißspaltenden Enzyme aus der Bauchspeicheldrüse. (152). (s.Abb.9).

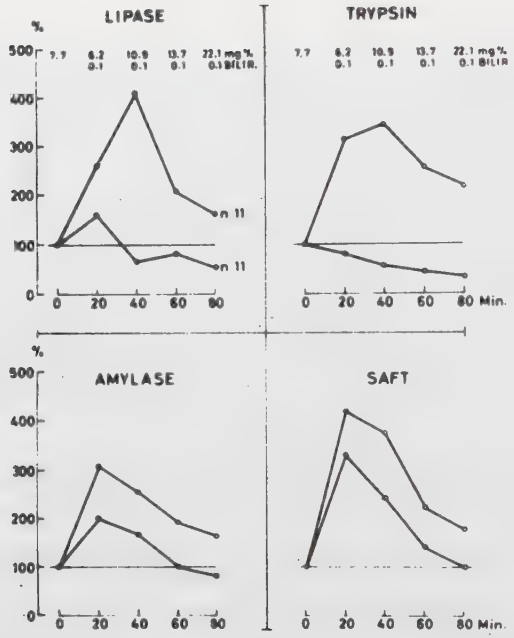

Abb. 9: Steigerung der Enzymabgabe aus dem Pankreas durch Galle. Die oberen Kurven geben die Ergebnisse von gallehaltigen, die unteren Kurven die Ergebnisse von gallefreien Sekretintests wieder (152).

Die ins Duodenum sezernierte Galle schafft also nicht nur optimale Bedingungen für die Wirkung der Verdauungsfermente, sondern sie ruft auch eine Steigerung der Enzymsekretion selbst hervor (152).

2. Teil: Verdauung und Resorption.

A. FETTVERDAUUNG UND FETTRESORPTION.

Besonders auf dem Gebiet der Fettverdauung und Fettresorption haben sich in den letzten Jahren neue und wichtige Erkenntnisse ergeben. Daher soll dieses Kapitel in besonderer Ausführlichkeit dargestellt werden.

I. Die intraluminale Phase der Fettverdauung.

Die tierischen und pflanzlichen Nahrungsfette, welche etwa 40% der gesamten täglichen Kalorienaufnahme ausmachen, bestehen hauptsächlich aus Triglyzeriden mit vor allem langkettigen Fettsäuren (105,479). Daneben enthalten die Nahrungsfette noch Phosphatide, Cholesterin, Carotinoide und Phytosterine in geringen Mengen (105) sowie die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K.
Die Fette stellen aber nicht nur einen Hauptbestandteil unserer Nahrung dar und sind eine wichtige Energiequelle, sondern sie sind auch lebensnotwendige Baustoffe für den Organismus. Äußere und innere Zellmembranen bestehen ja bekanntlich zum Teil aus Phosphatiden (24,228). Die Phosphatide bauen als hydrophobe Membranbildner elektrisch isolierende Schichten auf. Sie sind daher für die Funktion des Nervensystems von besonderer Wichtigkeit (257).

Eine grobe Emulgierung der Fette findet bereits durch die in der Nahrung enthaltenen Phosphatide, die ebenso wie die gallensauren Salze oberflächenaktive Eigenschaften haben, und durch die übrigen

Nahrungsbestandteile sowie durch die Magenperistaltik statt (228).
Die Verweildauer der Fette im Magen hängt auch von der Art der Fette ab. Freie Fettsäuren beispielsweise verweilen länger im Magen (479).
Die Beutung der Magenlipase ist noch nicht ganz geklärt (479). Obwohl ein fettspaltendes Enzym im Magen nachgewiesen ist, wird das Nahrungsfett zumindest beim Erwachsenen im Magen kaum angegriffen, da das pH-Optimum der Magenlipase im neutralen Bereich liegt (397).
Von physiologischer Bedeutung ist die Magenlipase hingegen beim Säugling, da in diesem Lebensalter die Fähigkeit der Magenschleimhaut zur Salzsäureproduktion nur schwach ausgebildet ist, das weniger saure Magenmilieu und das für den Säugling hauptsächlichste Nahrungsmittel, die Milch mit ihren hochemulgierten Fettbestandteilen stellen offensichtlich das Aktivitätsoptimum und das geeignete Substrat der Magenlipase dar (397).

Gelangt das grob emulgierte Fett aus dem Magen ins Duodenum, so kommt es zu einer Durchmischung des Chymus mit Galle und Pankreassaft, welche auf diese grobe Emulsion einwirken. Die Verdauungszeit, während der eine Mischung des Nahrungsfettes mit Galle und Pankreasaft stattfindet, ist nicht genau bekannt, beträgt aber vermutlich nicht mehr als 1o-2o Minuten (479). Galle und Pankreassekret führen im Zusammenwirken zu einer äußerst feinen Dispergierung und schließlich zu einer Spaltung des Nahrungsfettes.

1. Die intraluminalen Aufgaben der Galle bei der Fettverdauung und Fettresorption.

Eine der Hauptaufgaben der Galle bzw. der gallensauren Salze wurde bisher in einer feinen physikalischen Dispergierung des Fettes (155) sowie in einer Aktivierung der Pankreaslipase (62,105,397) und einer Beschleunigung der pankreatischen Lipolyse gesehen (63,118).
Die Pankreaslipase ist als Eiweißkörper wasserlöslich, während die im Darmlumen vorliegenden, noch unveränderten Fette wasserunlöslich sind. Die als Voraussetzung für die Resorption geforderte hydrolytische Spaltung der Nahrungsfette kann somit nur an der Oberfläche von Fettröpfchen stattfinden. Eine äußerst feine Verteilung des Fettes muß also der Fettspaltung vorausgehen (155). Je feiner die Emulgierung des Fettes, desto größer seine Oberfläche und damit auch seine Angriffsfläche für das Enzym, desto rascher und wirkungsvoller die Spaltung der Triglyzeride (397).
Die Galle ist an dieser feinen Emulgierung des zu verdauenden Fettes nicht nur durch ihren Gehalt an gallensauren Salzen beteiligt. Vielmehr weist die Galle einen sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht bedeutenden Fettgehalt auf. Neben freiem Cholesterin und einem äußerst geringen Gehalt an Triglyzeriden finden sich in der menschlichen Galle große Mengen an Phosphatidsäure (einem äußerst wichtigen Zwischenprodukt bei der Triglyzeridsynthese), an freien Fettsäuren, Mono- und Diglyzeriden sowie Lezithin in hohen Konzentrationen. Lezithin, das beim Menschen 70% des Gesamtlipidgehaltes der Galle ausmacht, ist aber ebenso

wie die Gallensalze ein wirkungsvoller physiologischer Emulgator (464).
Der Wirkungsmechanismus der Aktivierung der Pankreaslipase durch die Gallensalze ist noch unbekannt. Wahrscheinlich beruht diese Aktivierung nicht auf einer spezifischen Reaktion, sondern ist in der Hauptsache den emulgierenden Eigenschaften der Gallensalze zuzuschreiben (1o5).
Eine beschleunigende Wirkung der gallensauren Salze auf die pankreatische Lipolyse ließ sich bisher nur bei in vitro-Versuchen nachweisen. Dazu war eine ganz bestimmte Konzentration an gallensauren Salzen notwendig (63, 118).
In vivo-Untersuchungen an Ratten und Hunden haben jedoch gezeigt, daß die Lipolyse in der Darmlichtung durch das Fehlen von Galle nicht gehemmt wird (2o5,273).

Gallensalze erniedrigen ferner das pH-Optimum der Pankreaslipase (63,1o5), so daß der im Duodenum und im oberen Jejunum vorhandene pH-Wert das günstigste Milieu für die Pankreaslipase darstellt (1o5). Das pH-Optimum beispielsweise der Rattenpankreaslipase liegt ohne Gallensalze bei einem pH-Wert von 8,5. Durch Zugabe von gallensauren Salzen wird das pH-Optimum auf 6,5 verschoben, auf einen Wert also, wie er gewöhnlich im Zwölffingerdarm und im oberen Jejunum herrscht (1o5).
Schließlich spielen die Gallensalze noch eine wichtige Rolle bei der Überführung der mehr oder minder schlecht wasserlöslichen Spaltprodukte der Pankreaslipolyse in eine lösliche und damit leicht resorbierbare Form. Darauf soll später noch näher eingegangen werden (s. Mizellentheorie).

2. Die intraluminale Fettspaltung durch die Pankreaslipase.

Auf das durch die Galle fein emulgierte Fett kann nun

die Pankreaslipase einwirken. Die Pankreaslipase konnte noch nicht in reiner Form isoliert werden. Ihr pH-Optimum erstreckt sich von pH 7-9, ihre Aktivität wird durch Calciumionen gesteigert (2o3, 2o4).

Nach der von Pflüger Anfang dieses Jahrhunderts vertretenen Theorie sollte das fein dispergierte Nahrungsfett durch Pankreasenzyme nur t e i l w e i s e hydrolysiert und das auf diese Weise entstandene Gemisch, bestehend aus Tri-, Di- und Monoglyzeriden sowie aus freien Fettsäuren, in eine feine Emulsion umgewandelt und als solche resorbiert werden (212). Da man aber lange Zeit in den Mukosazellen des Dünndarms histochemisch keine Triglyzeride nachweisen konnte, nahm man eine vollständige Hydrolyse des Nahrungsfettes vor der Resorption an (212, 467). Auch diese Ansicht wurde später verworfen, weil man zeigen konnte, daß Seifen bei dem leicht sauren pH-Wert des Dünndarminhaltes nicht existieren können (212).

Frazer (155) näherte sich daher auf Grund seiner Untersuchungen wieder mehr der Pflügerschen Theorie und nahm eine nur teilweise enzymatische Spaltung der Triglyzeride vor der Resorption an. Die Hypothese einer nur partiellen Hydrolyse des Nahrungsfettes konnte in der Folgezeit durch Isotopenversuche bewiesen werden (212).

Heute kann als gesichert gelten, daß beim Menschen nur etwa 4o-5o% der aus der Nahrung stammenden Triglyzeride vollständig zu Glyzerin und freien Fettsäuren enzymatisch gespalten werden, während die übrigen 5o-6o% nur teilweise hydrolysiert werden, so daß ein Gemsich aus Tri-, Di- und Monoglyzeriden sowie aus freien Fettsäuren und Glyzerin entsteht (65,1o5).

Ein kleiner Teil der Nahrungsfette (etwa 1o%) wird also ungespalten in Form von Triglyzeriden resorbiert (57). Nach Bernhard passieren sogar rund 4o% der verfütterten Triglyzeride die Darmwand unverändert (47,48).
In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß die Hydrolyse durch die Pankreaslipase schrittweise von den Triglyzeriden über Di- und Monoglyzeride zum Glyzerin vorsichgeht, wobei auf jeder Stufe Fettsäuren freigesetzt werden (64,117). Nichthydrolysierte Triglyzeride, Di- und Monoglyzeride sowie freie Fettsäuren stehen nun für die Resorption aus dem Dünndarm zur Verfügung (61,272, 316).
Die Pankreaslipase greift vor allen Dingen l a n g - k e t t i g e Triglyzeride an und spaltet aus diesen zunächst die Fettsäuren in 1,3-Stellung rasch ab, so daß als Hauptprodukte der pankreatischen Lipolyse 2-Monoglyzeride und freie Fettsäuren resultieren (295). Die Tatsache, daß Monoglyzeride neben freien Fettsäuren die vorherrschenden Produkte der fermentativen Tätigkeit der Pankreaslipase sind, ist von außerordentlicher Bedeutung für die Resorption der Fette, nicht zuletzt auch auf Grund des Umstandes, daß Monoglyzeride wegen ihres Gehaltes an Hydroxylgruppen etwas besser wasserlöslich sind als freie Fettsäuren (312).
Die primären 1,3-Esterbindungen der Triglyzeride werden durch die Pankreaslipase 5o-1oomal rascher gespalten als die mittelständige Esterbindung am 2. Kohlenstoffatom des Glyzerinmoleküls. 8o-9o% der Nahrungsglyzeride behalten daher während des gesamten Verdauungs- und Resorptionsvorganges einschließlich einer intrazellulären Hydrolyse (318,4o6) ihre Fettsäure in Position 2 .
Das Gesamtergebnis der Wirkung der Pankreaslipase auf langkettige Triglyzeride ist die vollständige Hydrolyse. Das 2-Monoglyzerid kann dabei entweder

direkt hydrolysiert werden oder aber nach vorheriger Umlagerung in die 1-Form, welche von der Pankreaslipase leicht angegriffen werden kann (213). Die Geschwindigkeit der Isomerisierung ist pH-abhängig und erfolgt bei alkalischem pH-Wert rasch (317). Eine Monoglyzerid-Isomerase konnte bisher allerdings noch nicht nachgewiesen werden. Die Hauptfraktion der 2-Monoglyzeride wird durch die Pankreaslipase anscheinend direkt hydrolysiert, da die Umlagerung von 2-Monoglyzerid offensichtlich nicht durch ein Enzym katalysiert wird und damit die Geschwindigkeit der Isomerisierung durch die Hydrolyse des gebildeten 1-Monoglyzerid nicht beeinflusst wird.
Der Anteil der Hydrolyse von 2-Monoglyzerid beträgt weniger als 2% des Anteils der Hydrolyse der primären Esterbindungen. Die Pankreaslipase hat also eine Spezifität für die primären (endständigen) Esterbindungen der Triglyzeride. Der erste steile Anstieg der Fettsäurekonzentration bei der Pankreaslipolyse ist auf die Spaltung dieser primären Esterbindungen zurückzuführen. Erst bei hohen Enzymkonzentrationen wird auch die 2-Esterbindung der Triglyzeride angegriffen (70).

Im Pankreassaft finden sich auch Enzyme für eine hydrolytische Spaltung von Cholesterinester und Lezithin. Cholesterin wird nur in freier Form von den Darmepithelien aufgenommen. Es muß also vor seiner Resorption im Darmlumen gespalten werden (163, 344, 425, 465). Bei Ratten und Küken (295) enthält nur das Pankreas eine Cholesterinesterase, nicht aber der Dünndarm.
Während bei Küken offensichtlich nur in der Bauchspeicheldrüse eine Phosphatidase (Phospholipase)

vorkommt (295), findet sich bei Ratten auch in der Darmschleimhaut ein derartiges Enzym (137).

Die Pankreaslipolyse findet im Duodenum und im oberen Jejunum bei einem pH-Wert von etwa 6,o und einer Gallensalzkonzentration von 5-1o mÄq/L statt (1o5). Unmittelbar nach der Entleerung der Gallenblase beträgt die Konzentration der Gallensäuren im Zwölffingerdarm und im Jejunum zwar 18-45 mÄq/L (=1o-25 mg/ml), sinkt jedoch rasch auf Werte zwischen 5 und 1o mÄq/L ab. Das entspricht der Konzentration an gallensauren Salzen im Hungerzustand und bei dieser Konzentration spielt sich zum größten Teil auch die Fettverdauung und Fettresorption ab (1o5).
Die Konzentration der Pankreaslipase im Darminhalt sowie die Verdauungszeit sind hingegen noch weitgehend unbekannt (7o).

Patienten vor allem mit einer fortgeschrittenen exkretorischen Pankreasinsuffizienz leiden an der Mehrzahl der Fälle nicht nur an einer Fettverdauungs-, sondern auch an einer Fettresorptionsstörung (82,431). Bei diesen Kranken ist nämlich das Vermögen der Dünndarmschleimhaut, Fettsäuren zu resorbieren, stark herabgesetzt (81). Durch eine Pankreassubstitutionsbehandlung läßt sich sowohl die Fettverdauung als auch die Resorption von Fettsäuren eindrucksvoll bessern (81).

Das gab zu der Hypothese Anlaß, daß die Bauchspeicheldrüse außer der Lipolyse des Fettes auch noch eine wichtige Funktion bei der Resorption von Fettsäuren zu erfüllen hat.
Dabei wurde die Vermutung geäußert, daß eine verminderte exkretorische Pankreasfunktion einen Mangel an einer oder an mehreren Substanzen zur Folge habe, die nicht nur für die Fettverdauung wichtig sind, sondern die

auch normalerweise bei der Fettresorption mitwirken (81).
Die bei einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz auftretende Störung der Fettsäureresorption läßt sich aber auch einfacher und einleuchtender erklären.
Die Bauchspeicheldrüse hat nämlich insofern einen Einfluß auf die Fettsäureresorption, als durch die Tätigkeit der Pankreaslipase große Mengen an Monoglyzeriden zur Verfügung gestellt werden, welche die Fettsäuren in einen löslichen und damit resorbierbaren Zustand überführen.
Ein Ausfall der Pankreaslipase hat damit einen Mangel an Monoglyzeriden zur Folge, der sich nun wiederum nachteilig auf die Resorption von Fettsäuren auswirkt (81).
Auch unter normalen Verhältnissen ist die Fähigkeit des Dunndarms, freie Fettsäuren zu resorbieren, beschränkt (43,9o,119). Triolein wird beispielsweise bei gleicher Passagezeit durch den Darm rascher und in stärkerem Maße resorbiert als Ölsäure (3o2,312). Man hat diese Tatsache zwar damit zu erklären versucht, daß durch Ölsäure möglicherweise in geringerem Ausmaß Gewebshormone wie Sekretin, Cholecystokinin und Pankreozymin aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt werden (312), wahrscheinlicher ist jedoch die Deutung, daß verabreichte Ölsäure aus Mangel an Monoglyzeriden langsamer und schlechter resorbiert wird. Bei der Hydrolyse von Triolein entstehen dagegen neben Ölsäure bedeutende Mengen von Di- und ganz besonders von Monoglyzeriden (65,158,159,336,392), welche für die Resorption freier Fettsäuren so ungemein wichtig sind.

Ungeklärt ist noch die Frage, ob und in welchem Ausmaß die Pankreaslipase auch Triglyzeride m i t t l e r e r

Kettenlänge spaltet. Obwohl man bisher annahm, daß ebenso wie bei den langkettigen Triglyzeriden eine ausgedehnte Hydrolyse im Darmlumen der Resorption dieser Fette vorausgeht (145), haben neuere klinische und experimentelle Untersuchungen doch beträchtliche Zweifel an dieser Annahme aufkommen lassen (145,2o1, 223,381).

Bei Patienten mit einer pankreatogenen Steatorrhoe kommt es zu einer Abnahme der Fettausscheidung im Stuhl, wenn anstelle von langkettigen Triglyzeriden Fette m i t t l e r e r Kettenlänge verabreicht werden (145, 2o1,223). Man darf es daher als erwiesen ansehen, daß mittel- und langkettige Fette durch unterschiedliche Mechanismen resorbiert werden (145,2o1,223,381).

Playoust und Isselbacher (381) konnten durch in vivo-Versuche an Ratten zeigen, daß Triglyzeride mit mittlerer Kettenlänge ungespalten resorbiert und erst nach ihrer Aufnahme in die Darmschleimhaut durch ein aktives lipolytisches System i n den Epithelzellen des Dünndarmes hydrolysiert werden.

Diese D ü n n d a r m l i p a s e unterscheidet sich von der Pankreaslipase dadurch, daß sie m i t t e l - s t ä n d i g e Esterbindungen ebenso rasch oder sogar schneller spalten kann als endständige Esterbindungen. Ihre größte Aktivität zeigt sie bei der Hydrolyse von Monoglyzeriden mit einem Fettsäurerest mittlerer Kettenlänge von 8-12 Kohlenstoffatomen (419), während sie Di- und Triglyzeriden gegenüber träger ist.

Einige Autoren halten jedoch an der Bedeutung der Pankreaslipase auch für die Hydrolyse von Triglyzeriden mittlerer Kettenlänge fest (145,466).

Valdivieso und Schwabe demonstrierten beispielsweise, daß die Resorption von Fetten mittlerer Kettenlänge beim Fehlen optimaler Mengen von Pankreaslipase im Rattendarm vermindert ist, und zwar proportional zum Grad der experimentell erzeugten Pankreasatrophie (466).

Fernandes und seine Mitarbeiter (145) beobachteten beim Fehlen der Pankreaslipase keine auffälligen Unterschiede in der Kettenlänge der im Stuhl ausgeschiedenen Fette und zogen daraus den Schluß,daß die Lipolyse im Darm für Fette jeder Kettenlänge wichtig ist.
Im Gegensatz dazu wies ein anderer Autor auf Grund von gaschromatographischen Untersuchungen bei einem Fall von Pankreasfermentmangel eine Vermehrung vor allem der ungesättigten Fettsäuren mit 8-14 Kohlenstoffatomen im Stuhl nach (126).

Auch pankreatektomierte Tiere können, sogar bei gleichzeitigem Fehlen der Galle, verhältnismäßig große Mengen langkettiger Triglyzeride resorbieren. Dabei werden vor allem Fette mit vorwiegend ungesättigten Fettsäuren besser resorbiert (89,373).
Ob die Triglyzeride unter diesen Umständen durch nichtpankreatische lipolytische Enzymsysteme hydrolysiert werden oder ob sie ungespalten zur Resorption gelangen, konnte bisher noch nicht geklärt werden.

II. Fettresorption.

Der genaue Vorgang der Aufnahme von Fetten in die Darmepithelien ist immer noch unbekannt. Die Streitfrage über die physikalisch-chemische Form, in welcher die Fette an der resorbierenden Schleimhautoberfläche vorliegen, dauert seit dem 19. Jahrhundert an.
Das untere Duodenum und das obere Jejunum sind die aktivsten Abschnitte bei der Fettverdauung und Fettresorption beim Menschen (66).
Im wesentlichen existieren über dieses noch ungelöste Problem folgenden Theorien:

a. Resorption der Fette durch Pinocytose:
Auf Grund von histologischen Untersuchungen und

Chylomikronenzählungen stellte Frazer 1946 fest, daß Fettröpfchen mit einem Durchmesser von o,1 - o,5 µ aus dem Darmlumen in den Chylus der Zotten übertreten können, ohne daß eine Spaltung in Glyzerin und Fettsäuren vorangeht (156).
In der Folgezeit konnte wiederholt bestätigt werden, daß der Rattendarm die Fähigkeit besitzt, Triglyzeridtröpfchen mit einer Teilchengröße von o,5µ oder darunter zu resorbieren (23,16o,224,364).
Nach Frazer (155,157) bilden die bei der partiellen Hydrolyse im Darmlumen entstehenden Monoglyzeride und Fettsäuren mit gallensauren Salzen ein System, welches die Nahrungstriglyzeride zu kleinen Teilchen von o,1-o,5 µ Durchmesser emulgiert, welche dann von der Darmschleimhaut aufgenommen werden, in einem Vorgang, den man als Pinozytose bezeichnet. Dabei stellt man sich vor, daß die Dünndarmepithelien die Triglyzeridtröpfchen durch Zellporen in einer dem Vorgang des Trinkens vergleichbaren Weise aufnehmen (grch.: pino- ich trinke).

Auch andere Untersucher gelangten auf Grund von mikroskopischen Studien über die Fettresorption zu der Anschauung, daß die Pinozytose der Hauptmechansimus der Fettresorption sei (24,28,2o9,364).
Die Vorstellung von der Pinozytose oder den "trinkenden" Zellen gründet sich im wesentlichen darauf, daß während der Fettresorption winzige Fettröpfchen zunächst in der Darmlichtung und im Bürstensaum der Epithelzellen und dann wieder im Zellinneren, umgeben von Membranen des endoplasmatischen Retikulums, auftreten (24,364).
Obwohl auch andere Autoren nachweisen konnten, daß die Darmepithelien in der Lage sind, verschiedene Teilchen bis zu einer Größe von 26o mµ aufzunehmen (33,86,4o4), lassen sich gegen den Mechanismus der Pinozytose doch zahlreiche Einwände vorbringen:
1. Es ist bisher noch nicht gelungen, den unmittelbaren

Vorgang der Aufnahme emulgierter Fettröpfchen in die Epithelzellen durch Pinozytose wirklich zu beobachten. Man hat lediglich durch das Auftreten von Lipidtröpfchen diesseits und jenseits der Zellmembranen während der Fettresorption auf einen derartigen Vorgang geschlossen (228).

2. In den Bürstensäumen der Darmepithelien lassen sich elektronenmikroskopisch keine Zellporen nachweisen, die eine Passage von emulgierten Fetteilchen gestatten würden (377).

3. Im Bereich der Mikrovilli und des daruntergelegenen Terminalnetzes lassen sich während der Fettresorption pinozytotische Einschlüsse bzw. Fettpartikel entweder gar nicht oder nur sehr spärlich nachweisen. Selbst wenn kleine Tröpfchen emulgierten Fettes durch Pinozytose resorbiert werden könnten, so käme dieser Weg als Hauptmechanismus der Fettresorption keinesfalls in Betracht, denn durch Pinozytose allein kann die Fähigkeit der Darmepithelien, täglich Hunderte von Gramm Fett mit hoher Selektivität zu resorbieren, nicht erklärt werden (228,377).

4. Der Dünndarminhalt ist während der Verdauung keine sehr stabile Emulsion. Die Phasen trennen sich bereits beim Stehen (212).

5. Wenn man einer Triglyzeridemulsion in Gegenwart von gallensauren Salzen Lipase zusetzt, dann klärt sich die Emulsion. Die Partikelgröße wird also kleiner als die Teilchen in einer gewöhnlichen Fettemulsion (212).

6. Sjöstrand (429) kam auf Grund genauer Beobachtungen am Mäusedarm zu dem Schluß, daß die während der Fettresorption in den Darmepithelien entstehenden Lipidtröpfchen nicht pinozytotischen Ursprungs sind, da ihre Membranen ein anderes Aussehen und eine andere Struktur aufweisen als die plasmatische Zellmembran. Es gelang ihm auch nicht, die Aufnahme von Fett

durch Pinozytose am Mäusedarm nachzuweisen.

b. Resorption der Fettsäuren in Form von Choleinsäuren.

Nach einer anderen Vorstellung verbinden sich die Fettsäuren mit den Gallensäuren zu den sog. Choleinsäuren, die gut wasserlöslich sind und daher leicht resorbiert werden können (300,397). Diese Theorie läßt sich aber allein schon dadurch widerlegen, daß der Hauptresorptionsort der Gallensalze das distale Ileum ist (478), während die Fette hauptsächlich im oberen Jejunum resorbiert werden (66,68,463).
Fette und gallensaure Salze gelangen also getrennt und in verschiedenen Darmabschnitten zur Resorption (287, 478).
Außerdem hat man errechnet, daß die vorhandene Menge an Gallensäuren nicht ausreichen würde, um die Fettsäuren auf diesem Weg zur Resorption zu bringen (212).

c. Resorption der Fettsäuren in Form von Cholesterinestern.

Auch die Ansicht, daß die Fettsäuren vor ihrer Aufnahme in die Mukosazellen in der Darmlichtung mit Cholesterin verestert werden (300), bestätigt sich offenbar nicht, da man neuerdings nachweisen konnte, daß die Darmepithelien nur freies Cholesterin, nicht aber Cholesterinester resorbieren (344,425,465).

d. Aufnahme der Glyzeride in molekularer Form.

Biochemische Untersuchungen sprechen für eine Aufnahme von Fettsäuren und niederen Glyzeriden in die Darmepithelien in molekularer Form (214).

e. Mizellentheorie.

Bereits 1955 stellten Bergström und Borgström (44) fest, daß die mizellare Lösung von Produkten der Pankreaslipolyse ein wichtiger Schritt bei der Fettresorption ist.
1962 gelang dann Hofmann und Borgström der Nachweis einer mizellaren Phase aus Gallensalzen, Fettsäuren, Monoglyzeriden und Cholesterin im Darminhalt des Menschen während der Fettresorption. (212).

Vorbemerkungen.

Wasserlösliche Moleküle mit polaren und nichtpolaren Gruppen, wie Seifen, Detergentien, Gallensalze, usw., für die Hartley 1936 die Bezeichnung amphipathisch vorschlug (199), haben die Fähigkeit, in wässriger Lösung oberhalb einer bestimmten Konzentration und oberhalb einer bestimmten Temperatur, dem sog. Krafftpunkt, zu aggregieren. Die Löslichkeit der amphipathischen Verbindungen nimmt dabei schlagartig zu (212).
Solche Molekülaggregate, von McBain 1913 entdeckt und Mizellen genannt, stehen in einem reversiblen Gleichgewicht mit nichtaggregierten Molekülen (105).
Die Konzentration, bei der die Mizellenbildung spontan beginnt, wird als kritische mizellare Konzentration bezeichnet (105).
Im Gegensatz zu Emulsionen sind mizellare Lösungen völlig stabil. (212).
Die Gallensalze, die oberhalb ihrer kritischen mizellaren Konzentration und oberhalb ihres Krafftpunktes Mizellen zu bilden vermögen (199,319,398), sind nun recht atypische Detergentien, denn ihr Molekül weist keinen wirklich unpolaren Teil auf. Die gallensauren Salze setzen daher die Oberflächenspannung auch weniger herab als andere Detergentien.
Seifeneigenschaften erhalten die Gallensalze erst dann, wenn man einer wässrigen Lösung von gallensauren Salzen

eine sog. amphiphile Verbindung zusetzt. Dadurch entstehen aus den einfachen Gallensalzmizellen sog. g e m i s c h t e Mizellen (212).
Amphiphile Substanzen, wie z.B. Monoglyzeride, sind ebenfalls Verbindungen mit asymmetrischen polaren und nichtpolaren Gruppen (293,294). Ihre Löslichkeit in Wasser ist jedoch zu gering, um die kritische mizellare Konzentration zu erreichen. Sie vermögen daher für sich allein keine Mizellen zu bilden. Sie können jedoch mit amphipathischen Verbindungen wie Seifen, Detergentien oder Gallensalzen aggregieren. Auf diese Weise entstehen die gemischten Mizellen, die sich also aus einer amphipathischen Verbindung oberhalb ihrer kritischen mizellaren Konzentration und oberhalb ihres Krafftpunktes und aus einer amphiphilen Verbindung aufbauen.
An amphipathischen Verbindungen sind im Dünndarm nicht nur die gallensauren Salze zu nennen, sondern auch bestimmte Phosphatide, so vor allem die Lysolezithine, die ganz besonders wirksame Detergentien sind (212, 228).
Lysolezithin entsteht in der Darmlichtung durch enzymatische Abspaltung des Fettsäureesters in Stellung 2 aus dem Lezithin. Die Reaktion wird durch eine Phosphatase aus dem Pankreas katalysiert (464). Bei einer Konzentration von 5 µMol/ml entfaltet Lysolezithin eine starke schädigende Wirkung auf die Darmschleimhaut (215).
Lezithin ist nicht nur in geringen Mengen im Nahrungsfett enthalten, sondern kommt auch in bedeutenden Mengen in der menschlichen Galle vor. Wie bereits erwähnt, bestehen 70% des Gesamtfettgehaltes der Galle aus Lezithin (464). Die Galle ist also auch als Quelle amphipathischer Verbindungen und damit als Quelle von Mizellenbildnern für die Fettresorption von Bedeutung.

Die Alkalisalze der freien Fettsäuren sind zu schwer löslich, um als amphipathische Substanzen zu wirken (212).
Die zur Bildung gemischter Mizellen in der Darmlichtung erforderlichen amphiphilen Verbindungen entstehen zum größten Teil bei der Fettspaltung durch die Pankreaslipase. Hauptprodukte der pankreatischen Lipolyse sind neben den freien Fettsäuren die 2-Monoglyzeride. Aber auch die Galle weist einen hohen Gehalt an Monoglyzeriden auf (464). Wahrscheinlich ist im Endothel der Gallenblase eine Lipase vorhanden, und die dadurch mögliche Hydrolyse von Triglyzeriden kann die unerwartet hohen Anteile von freien Fettsäuren, Di- und Monoglyzeriden in der Galle bei nur äußerst geringem Triglyzeridgehalt erklären (495).
Die Galle gewinnt damit infolge ihres Gehaltes an amphipathischen und amphiphilen Verbindungen, welche zur Bildung gemischter Mizellen notwendig sind, auch für die eigentliche Fettresorption Bedeutung (464).
Eine weitere wichtige Komponente in diesem System ist noch die Salzkonzentration. Eine ansteigende Salzkonzentration erniedrigt die kritische mizellare Konzentration (212).
Die freien Gallensäuren sind keine guten Detergentien im Gegensatz zu ihren Konjugaten (212).

Nach dieser neuen Theorie, von Hofman und Borgström 1962 aufgestellt (212), spielt sich die Fettresorption folgendermaßen ab:
Die bei der Pankreaslipolyse als vorherrschende Produkte anfallenden Monoglyzeride bilden zusammen mit Gallensalzen gemischte Mizellen, welche die Fähigkeit haben, freie Fettsäuren, Tri- und Diglyzeride sowie Cholesterin und andere Sterine in einen löslichen und damit

resorbierbaren Zustand überzuführen.
G e m i s c h t e mizellare Lösungen zeigen diese Eigenschaft in noch weit stärkerem Maße als einfache mizellare Lösungen, die sich nur aus der amphipathischen Verbindung, also z.B. nur aus Gallensalzen oder nur aus Lezithin aufbauen (212).
Die Bedeutung der gemischten Mizellen liegt in ihren wesentlich stärkeren Lösungseigenschaften, d.h. gemischte Mizellen können weit mehr Glyzeride, Fettsäuren, Sterine, usw. lösen als einfache Mizellen (1o5,1o6,155,212,227,243,433,494).
Die bei der Fettverdauung in der Darmlichtung sich bildenden gemischten Mizellen bestehen also im wesentlichen aus gallensauren Salzen, Monoglyzeriden und großen Mengen von Fettsäuren. Die mizellare Dispersion enthält dagegen nur wenig Tri- und Diglyzeride sowie Cholesterin, da die Löslichkeit dieser Fette in gemischten Mizellen sehr gering ist (212).
Die Mizellen sind so aufgebaut, daß in ihrem Inneren die unpolaren Kohlenwasserstoffketten der Moleküle angeordnet sind, während die polaren Gruppen an der Oberfläche der Mizellen liegen, umgeben von den entsprechenden Gegenionen. Der Durchmesser dieser Lipidmizellen ist etwas größer als die doppelte Länge der Paraffinketten in verdünnter Lösung, nämlich 3-1o mu. Das ist etwa 1/1oo der Teilchengröße einer gewöhnlichen Emulsion. Mizellare Lösungen sind daher im Gegensatz zu einer Emulsion transparent (212).
Die Gesamtoberfläche der mizellaren Dispersion ist umgekehrt proportional dem Teilchendurchmesser. Dadurch wird der Resorptionsprozess stark gefördert (1o1).
Als Ort der Verdauung und Resorption der Fette kommen etwa die ersten 1oo cm des Jejunums in Frage. Das konnte sowohl am Hund (463) als auch beim Menschen (66) gezeigt werden.

Die kritische mizellare Konzentration ist für die einzelnen Gallensalze, aber auch für die verschiedenen Fette unterschiedlich, je nach ihrer Löslichkeit (105). Schwerer lösliche Lipide und Lipoide erfordern höhere kritische mizellare Konzentrationen als leichter lösliche und umgekehrt. Glycocholat bildet mit Ölsäure beispielsweise leichter mizellare Lösungen als mit Taurocholat (212). Cholesterin wird bei einer wesentlich niedrigeren kritischen mizellaren Konzentration mizellar gelöst als Ergosterin. Diese geringere Fähigkeit des Ergosterins zur Mizellenbildung wird als Erklärung für die geringere Resorption dieser Substanz aus dem Darm angeführt. (35).
Die Lipide der Emulsion und der mizellaren Lösung stehen miteinander in einem Verteilungsgleichgewicht. Dieses Gleichgewicht liegt für unpolare, schlecht lösliche Lipide weit auf der Seite der Emulsion. Damit wirkt die mizellare Phase als Filter und ist mit eine Ursache für die Selektivität der Resorption bestimmter Fette (212).

Resorption der Mizellenlipide:

Auf welche Weise die mizellar gelösten Lipide und Lipoide die Mikrovilli der Dünndarmepithelien passieren, ist bis heute nicht bekannt. Da man bei histologischen Studien der Fettresorption sowohl im Darmlumen als auch in den Epithelzellen selbst Fetttröpfchen in der Größenordnung von Mizellen sichtbar machen konnte, nahm man an, daß die Fettmizellen entweder durch Pinozytose oder durch eine intakte Zellmembran in die Schleinhautzellen aufgenommen werden (24).
Es darf aber als erwiesen gelten, daß die Mizellen nicht als Ganzes resorbiert werden. Vielmehr werden die Mizellenlipide für sich von den Darmepithelien aufgenommen. Die Gallensalze bleiben dagegen in der

Darmlichtung zurück und werden im unteren Ileum a k t i v zu 95% resorbiert (30,69,161,286,287,380, 478). Die konjugierten Gallensalze werden vor ihrer Aufnahme in die Epithelzellen des Ileums nicht hydrolysiert (45,380). Mit dem Mesenterialblut gelangen die gallensauren Salze über die Pfortader wieder zur Leber, um mit der Galle erneut in das Duodenum abgesondert zu werden (enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren) (105).
Hält man dagegen an der Vorstellung einer gemeinsamen Resorption von Lipiden und gallensauren Salzen fest (sei es in Form der sog. Choleinsäuren, sei es, daß man eine Resorption der Mizellen als ganzes annimmt), dann müßte man fordern, daß in den Schleimhautzellen eine Trennung der Gallensalze von den resorbierten Fetten stattfindet und daß die gallensauren Salze anschließend wieder in das Darmlumen zurücksezerniert werden, um im unteren Ileum endgültig zur Resorption zu gelangen (287,478).

Eine derartige Vorstellung wird durch die Tatsache unterstützt, daß die Gallensalze auch eine wichtige intrazelluläre Funktion bei der Triglyzeridsynthese zu erfüllen haben, die eine entsprechende Konzentration an Gallensalzen in den Epithelzellen des oberen Dünndarms erforderlich macht.

Die Entleerungszeit des Magens beträgt nach einer Fettmahlzeit mehrere Stunden. Damit nach der ersten Entleerung der Gallenblase für die weitere Fettverdauung und Fettresorption genügend Gallensalze zur Verfügung stehen, müssen diese im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufs mehrmals über das Ileum zirkulieren (287). Bei der Ratte konnte man nachweisen, daß der Gallensäurenbestand täglich etwa zehnmal den enterohepatischen Kreislauf durchläuft (46,190,380).

Durch Resektion des Ileum wird der Resorptionsort der Gallensalze entfernt, denn nur im Ileum existiert ein aktiver Transportmechanismus für gallensaure Salze. Für die Fettverdauung und Fettresorption stehen unter diesen Umständen nach der ersten Entleerung der Gallenblase nur neusynthetisierte Gallensalze zur Verfügung, die jedoch für eine normale Fettresorption nicht ausreichen. Die Folge ist eine Steatorrhoe, die wenigstens das gleiche Ausmaß hat als diejenige, welche nach einer Resektion des proximalen Dünndarmes, d.h. also nach Ausschaltung des Hauptresorptionsortes der Fette auftritt (280, 434). Diese Beobachtung veranlaßte ursprünglich zu der fälschlichen Annahme, daß das Ileum der Hauptort der Fettresorption sei (280).
Ein "Verbrauch" an gallensauren Salzen findet während der Fettverdauung und Fettresorption im oberen Dünndarm nicht statt. (212)
Versuche am Hamster haben ergeben, daß die Resorption mizellarer Fette kein energiefordernder Prozeß ist und offenbar unabhängig von enzymatischen Vorgängen vorsichgeht. Die Resorption von Mizellenlipiden verläuft ferner rascher als die Resorption von Fetten, die an Albumine gebunden sind oder als die Resorption von emulgierten Fetten (248).

Nach der neuen Theorie von Borgström und Hofman spielt sich die Fettresorption also folgendermaßen ab:

1. Bildung einer feinen Fettemulsion im Dünndarm.
2. Auf diese Emulsion wirkt nun die Pankreaslipase ein.
3. Übertritt der Spaltprodukte der intraluminalen Lipolyse in eine gemischte mizellare Lösung.
4. Aufnahme der Mizellenfette in die Dünndarmepithelien. (s. Abb. 10).

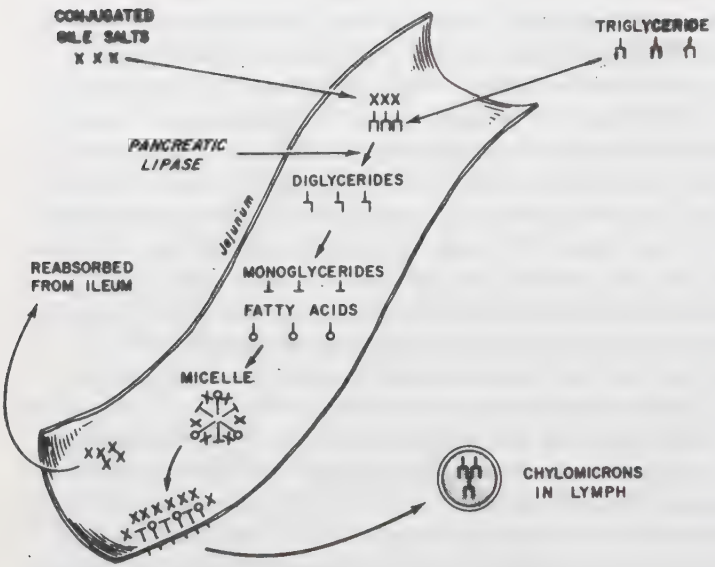

Abb. 1o: Schematische Darstellung der intraluminalen Phase der Fettverdauung und Fettresorption (228).

Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Magenoperation eine Vagotomie durchgeführt worden war, trat eine Fettresorptionsstörung auf. Es zeigte sich nämlich, daß bei diesen Patienten die Gallensäurenkonzentration vermindert ist und die Konzentrationsspitze verzögert auftritt. Aber auch die Lipase-Aktivität ist herabgesetzt, wobei die Spitzenaktivität verzögert erreicht wird. Die Folge ist eine Störung in der Ausbildung der mizellaren Phase und somit eine gestörte Fettresorption.

Nach Gastrojejunostomie sind die Veränderungen ausgeprägter als nach Pyloroplastik (146). Dieser Unterschied läßt sich möglicherweise durch die Ausschaltung des Duodenums beim erstgenannten Eingriff erklären.

Wie bei allen Resorptionsvorgängen, so beteiligen sich auch bei der Fettresorption die Epithelzellen im oberen Drittel der Darmzotten am lebhaftesten an der Aufnahme von Fetten. Die Resorptionsaktivität nimmt dann gegen die Basis der Zotten zu stetig ab. An der Zottenbasis selbst und in den Lieberkühnschen Krypten läßt sich keine resorptive Tätigkeit mehr nachweisen (24,29,363,368).

III. Die intrazelluläre Phase der Fettresorption.

Die Penetration der mizellaren Fette durch die Membran der Mikrovilli, welche die Oberfläche der Epithelzellen des Darmes bedecken, stellt den ersten Schritt der intrazellulären Phase der Fettresorption dar. Elektronenmikroskopische Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß das resorbierte Fett beim Menschen (377) auf demselben Weg durch die Epithelzellen des Darmes transportiert wird als bei der Ratte (364).

Im Gegensatz zu den Zuckern und Aminosäuren erfahren die resorbierten Fette während ihres Transportes durch die Darmepithelzellen eine chemische Veränderung (228).

1. Die Resynthese von Triglyzeriden und Phosphatiden sowie anderer Lipoidester in den Darmepithelien.

Seit 1880 weiß man bereits, daß Fettsäuren, welche in das Darmlumen eingegeben werden, hauptsächlich

als Triglyzeride in der Lymphe erscheinen (343).

Eine der Hauptaufgaben des Dünndarmes bei der Fettresorption ist die intrazelluläre Resynthese von Triglyzeriden aus den resorbierten Spaltprodukten für die Bildung von Chylomikronen (24,42,44,55,84,85,109, 228,246,263,273,397). Das untere Duodenum und das obere Jejunum weisen hinsichtlich der Triglyzeridsynthese eine verhältnismäßig hohe biochemische Aktivität auf (110).

Obwohl die Hydrolyse von Fettem, die zum größten Teil intraluminal, zu einem geringen Teil aber auch erst intrazellulär stattfindet, und die anschließende Resynthese der Triglyzeride einen großen Arbeits- und Energieaufwand bedeuten, sind diese Vorgänge für die Fettresorption offensichtlich notwendig (228).

Die für die Resynthese der Triglyzeride benötigte Energie wird in Form von Adenosintriphosphat bereitgestellt, das aus der Glykolyse oder aus der oxydativen Phosphorylierung stammt (228). Für den Wiederaufbau der Triglyzeride sind außer Adenosintriphosphat noch Magnesiumionen und Coenzym A sowie gallensaure Salze erforderlich (5,84,110,459).

Energie ist vor allem für den ersten Schritt der Resynthese notwendig. Er besteht in der A k t i v i e r u n g l a n g k e t t i g e r F e t t s ä u r e n durch Bindung dieser Fettsäuren an Coenzym A:

Fettsäure + CoA-SH + ATP = Fettsäure-S-CoA + AMP + Pyrophosphat.

Diese aktivierten Fettsäuren oder Fettsäurethiolester sind nicht nur chemisch reaktionsfähiger, sondern sie sind auch durch die Bindung an das verhältnismäßig große und sehr gut wasserlösliche Coenzym A-Molekül wasserlöslich geworden.

Diese Aktivierungsreaktion wird durch Enzyme, die sog. Fettsäurethiokinasen, welche sich vor allem in den

Mikrosomen, bis zu einem gewissen Grad aber auch in den Mitochondrien finden, katalysiert.

Die weitere Triglyzeridsynthese kann sich nun auf verschiedenen Wegen vollziehen.
a. Die aktivierten Fettsäuren können mit Glyzerinphosphat, das hauptsächlich aus dem Glucoseabbau stammt, reagieren. Dadurch entstehen Lysophosphatidsäuren und Phosphatidsäuren (=Diglyzeridphosphat). Diese Reaktion wird durch ein Enzym katalysiert, das ebenfalls in den Mikrosomen enthalten ist, wie sich überhaupt alle an diesen verschiedenen Synthesevorgängen beteiligten Enzyme vorwiegend in den Mikrosomen, zu einem kleinen Teil aber auch in den Mitochondrien finden (229).

Durch Einwirkung der Diglyzeridphosphatase auf die Phosphatidsäure entsteht durch Abspaltung des Phosphatrestes rasch freies Diglyzerid, das in einem 3. Acylierungsvorgang zu Triglyzerid weiter aufgebaut wird (38,228,229,247,265,42o).
Das freie Diglyzerid kann aber auch Ausgangspunkt für eine Synthese von Phosphatiden sein (228).

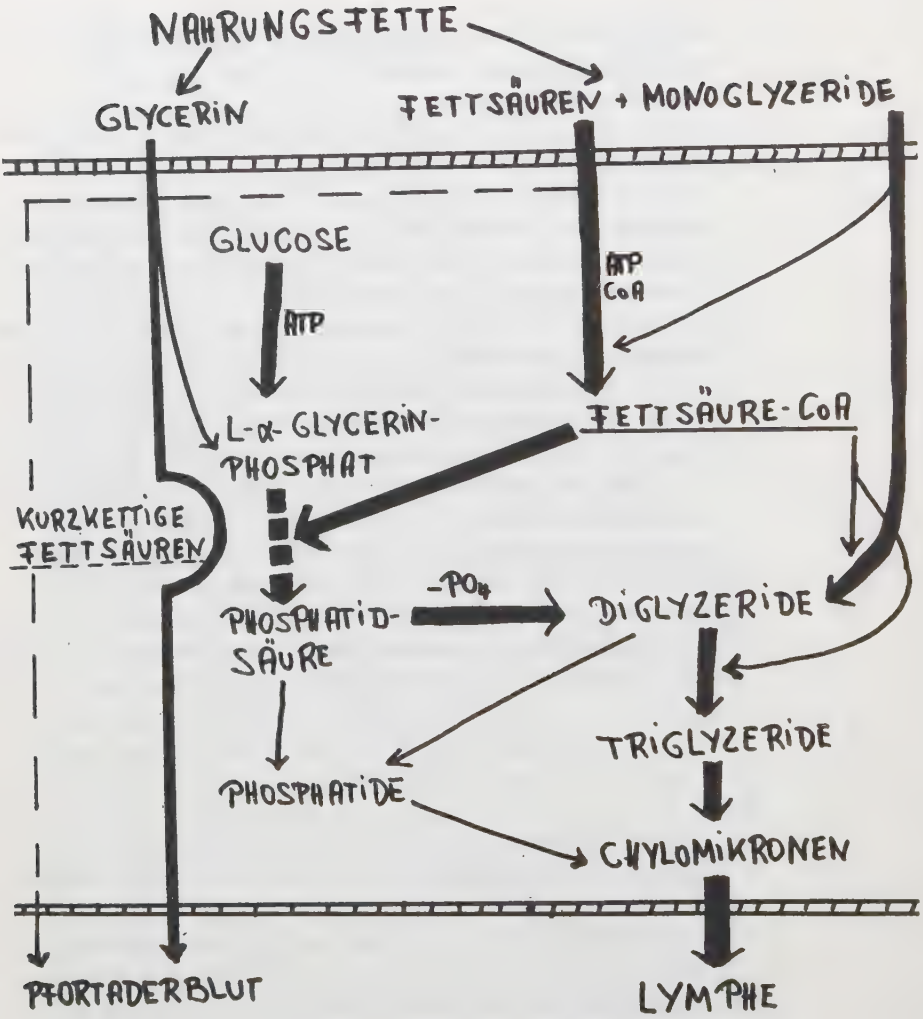

Abb. 11: Resorption und Transport der Fettsäuren und Monoglyzeride durch den Darm (228).

Das zur Triglyzeridsynthese notwendige Glyzerinphosphat stammt, wie bereits erwähnt, zum größten Teil aus dem Glukoseabbau. Durch Resorption langkettiger Fettsäuren wird daher die Glukoseutilisation gesteigert (216,229).

b. Die aktivierten Fettsäuren können sich aber auch mit resorbierten Monoglyzeriden verbinden. Diese Reaktion wird durch eine Monoglyzeridacylase katalysiert (84,229,265,42o). Auf diesem Weg entstehen dann ebenfalls zunächst Di- und dann Triglyzeride. Dieser 2. Syntheseweg schließt im Gegensatz zum erstgenannten die Bildung von Phosphatiden aus (229).
Die Bildung höherer Glyzeride aus Monoglyzeriden (sog. Monoglyzerid-Shunt) geht außerordentlich rasch vor sich (228).
Stehen nicht genügend aktivierte Fettsäuren zur Verfügung, so werden die Monoglyzeride durch ein anderes mikrosomales Enzym, die Monoglyzerid-Lipase, zu Glyzerin und freien Fettsäuren abgebaut (418,42o). Physiologischerweise überwiegt aber der Syntheseweg (229).

Durch in vitro-Versuche am Hamsterdünndarm ließ sich zeigen, daß 8o-1oo% der synthetisierten Triglyzeride aus Monoglyzeriden entstehen (265).

2. Der Einfluß der Gallensalze auf die intrazelluläre Wiederveresterung.

Dawson und Isselbacher wiesen 196o als erste nach, daß konjugierte Gallensalze durch direkte Einwirkung auf die Stoffwechselvorgänge in den Dünndarmepithelien die Wiederveresterung resorbierter Fettsäuren und anderer Lipoide fördern (1o9,11o). Bei späteren Untersuchungen konnte dies wiederholt bestätigit werden (5,84,11o,273,459).
Man konnte nämlich an verschiedenen Versuchstieren Ratte (397,4o5), Hund (273), Schaf (2o4) zeigen,

daß auch nach Entzug der Galle die intraluminale Lipolyse weitgehend ungestört bleibt und mit derjenigen von Normaltieren durchaus vergleichbar ist (273). Bei der sich im Darmlumen abspielenden Fettspaltung kommt der Galle also offenbar keine bedeutende Rolle zu (273).

Während man aber bei Normaltieren nach einer Fettmahlzeit bzw. nach Verfütterung von Triglyzeriden oder Fettsäuren in der Darmschleimhaut hauptsächlich höhere Glyzeride findet, enthält die Darmschleimhaut von T i e r e n m i t e i n e r ä u ß e r e n G a l l e f i s t e l einen abnorm hohen Anteil an f r e i e n Fettsäuren (162,273). Beim Fehlen der Galle ist folglich die intrazelluläre Veresterung der resorbierten Spaltprodukte der Fettverdauung gehemmt, freie Fettsäuren und Monoglyzeride häufen sich im Zellinneren an, die weitere Resorption aus der Darmlichtung sistiert, und als Folge davon bleiben die Produkte der pankreatischen Lipolyse, im wesentlichen also freie Fettsäuren und Monoglyzeride, im Darmlumen liegen (273,4o5). Die Hemmung der intrazellulären Synthesevorgänge, die beim Fehlen der gallensauren Salze auftritt, zieht also eine Fettresorptionsstörung nach sich.

Ihre Hauptfunktion bei der Fettverdauung und Fettresorption erfüllen die Gallensalze demnach nicht bei der intraluminalen Phase der Fettverdauung, wie bisher allgemein angenommen wurde, denn eine ausreichende Fettverdauung im Darmlumen hängt ganz offensichtlich nicht von den emulgierenden Eigenschaften der Gallensalze oder von der Fähigkeit dieser Substanzen, die Pankreaslipase zu aktivieren, ab (273). Ihre Hauptwirkung bei der Fettresorption entfalten die gallensauren Salze vielmehr in den Darmepithelien . Sie

besteht in der Förderung der Wiederveresterung resorbierter Spaltprodukte der Fettverdauung (337).
Besonders deutlich läßt sich diese intrazelluläre Funktion der Gallensalze bei Versuchstieren, denen entweder eine äußere oder eine innere Gallenfistel angelegt worden ist, zeigen (337).
Ableitung der Galle nach außen führt zu einem unwiederbringlichen Verlust der Gallensalze. Blut und Gewebe verarmen bei diesen Ratten an Gallensalzen. Nur bei diesen Ratten kommt es zu einer schweren Störung der Fettresorption.
Ratten dagegen, bei denen die Galle lediglich ins terminale Ileum abgeleitet worden ist, zeigen keine merkliche Abnahme der Fettresorption. Bei diesen Versuchstieren können die gallensauren Salze im distalen Ileum und im Colon noch resorbiert werden, so daß im Blut und in den Geweben eine annähernd normale Konzentration an Gallensalzen aufrechterhalten wird.
Die intrazellulären Veresterungsvorgänge können damit ungestört ablaufen (337).

Die Wiederveresterung der resorbierten Spaltprodukte der Fettverdauung in den Mukosazellen ist offensichtlich ein notwendiger Schritt im Gesamtvorgang der Fettresorption, da sowohl die aus der Nahrung stammenden Triglyzeride als auch die freien Fettsäuren in der Lymphe fast ausschließlich in Form von Triglyzeriden erscheinen.
Beim Fehlen der Gallensalze ist die Fettresorption also vor allem wegen der stark verminderten Fähigkeit der Darmepithelien, die resorbierten Fette in die Form überzuführen, in welcher sie auf dem Lymphweg abtransportiert werden können, herabgesetzt. (273).

Hierzu kommt noch der Verlust der intraluminalen Funktionen der Gallensalze.
Freie Gallensalze hemmen die intraluminale Triglyzeridsynthese (215).

3. Die Bildung von Chylomikronen.

Die Bildung der Chylomikronen erfolgt im basalen Zelldrittel der Dünndarmepithelien (75,42o).
Die Chylomikronen enthalten in ihrem Inneren ein zentrales Triglyzeridtröpfchen, das von einer Hülle aus Phosphatiden und Cholesterinestern umgeben wird (228, 479).
Der letzte Schritt bei der Entstehung der Chylomikronen besteht in der Bildung einer dünnen Oberflächenmembran aus Proteinen. Die dazu erforderlichen Eiweißmoleküle kann die Darmschleimhaut selbst bilden (75,229). Der Proteinanteil beträgt weniger als 1% des Chylomikronengewichtes (228).
Die Fetteilchen in der Lymphe weisen eine wesentlich andere Oberfläche auf als die Fettpartikel im Darmlumen. Die Oberfläche der Mizellen besteht aus konjugierten Gallensalzen, Monoglyzeriden und Fettsäuren, die Oberfläche der Chylomikronen dagegen aus Phosphatiden und Proteinen.
Möglicherweise verträgt sich eine derartige Oberflächenbeschaffenheit besser mit dem strömenden Blut als eine Oberfläche, wie sie die Mizellen aufweisen (228).

Der Durchmesser der Chylomikronen ist etwa 5omal größer als derjenige der Mizellen (228).
Im basalen Drittel des Zelleibes werden die Chylomikronen dann in das Zellinterstitium ausgestoßen, in einem Vorgang, den man als umgekehrte Phagozytose bezeichnen könnte. Aus den Zellzwischenräumen erreichen die Chylomikronen schließlich die feinen Chylusgefäße (42o).

4. Das Schicksal der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge.

Während die freien Fettsäuren mit langer Kohlenstoffatomkette nach ihrer Aufnahme in der Darmschleimhaut fast vollständig zu Triglyzeriden resynthesiert werden, bevor sie in die Lymphgefäße abgegeben werden, gelangen die resorbierten Fettsäuren mit 1o oder weniger Kohlenstoffatomen unverändert in das Pfortaderblut, da sie von der Fettsäurethiokinase nicht aktiviert werden (38). Sie sind außerdem an Albumine gebunden besser wasserlöslich (164,374,397,42o,479,487).
In der Leber unterliegen diese Fettsäuren dem intermediären Stoffwechsel. Sie werden also nicht zum Aufbau von Depotfett verwendet (397).
Wie bereits erwähnt, werden die Triglyzeride derartiger Fettsäuren nicht durch die Pankreaslipase in der Darmlichtung hydrolysiert, sondern sie werden ungespalten in die Darmepithelien aufgenommen und erst nach ihrer Resorption in den Mukosazellen durch eine mikrosomale Lipase gespalten.
Dieser portale Weg der Fettresorption ist weniger effektiv als der Weg über die Lymphgefäße. Er kann aber bei einer Störung der Galle- oder Pankreassekretion oder bei gestörter enteraler Fettverdauung Bedeutung erlangen (223,229), ferner dann, wenn die Lymphgefäße des Darmes blockiert oder die Synthese der Chylomikronen gestört ist.

5. Die Verhütung endogener Fettverluste durch die Galle.

Die Darmwand ist zweifellos in beiden Richtungen für Fette permeabel, wobei unter normalen Bedingungen das Gleichgewicht ganz auf der Seite der Resorption liegt (397).
Es konnte nun nachgewiesen werden, daß bei Hunden mit einer Gallefistel nur 3o% der im Stuhl ausgeschiedenen Fette aus der Nahrung stammten. Die

Faeceslipide bestehen also unter diesen Bedingungen zum überwiegenden Teil aus körpereigenem Fett, das von den Schleimhautzellen in die Darmlichtung sezerniert wird. (397).
Auch beim Menschen wird nach einem Verschluß des Ductus choledochus vermehrt endogenes Fett im Stuhl ausgeschieden (479).
Die Galle hat somit also auch die Aufgabe, die Sekretion von endogenem Fett in das Darmlumen zu verhindern und damit Fettverluste zu verhüten (397).

Bei männlichen Individuen verläuft die Fettresorption rascher als bei weiblichen. Ebenso resorbieren Übergewichtige rascher als untergewichtige Personen. Ob dies auf Grund einer beschleunigten Magen-Darmpassage oder einer besseren fermentativen Leistung oder einer besseren Resorption der Darmepithelien erreicht wird, ist nicht bekannt. Eine überdurchschnittlich rasche Fettresorption ist jedoch vorwiegend auf eine beschleunigte Magen-Darmpassage zurückzuführen und führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer ungenügenden Ausnützung der Fettnahrung. (207).

B. Verdauung und Resorption der Kohlenhydrate.

Die Vorgänge bei der Kohlenhydrat- und Eiweißverdauung sind in den Grundzügen seit langem bekannt. Sie können daher in Kürze dargestellt werden.
Die in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate sind entweder einfache Zucker, und zwar meist Mono- und Disaccharide, oder Polysaccharide. Die für die menschliche Ernährung wichtigsten Monosaccharide sind Glucose und Fructose. Von den Disacchariden sind in dieser Beziehung vor allem Saccharose (Rohrzucker), Lactose (Milchzucker)

und Maltose (Malzzucker) zu nennen. Der Rohrzucker ist von allen genannten Zuckern für die Ernährung des Menschen der wichtigste.
Das Polysaccharid, das als Nährstoff für den Menschen an erster Stelle steht, ist die Stärke (3oo). Die Stärke ist das Reservekohlenhydrat der Pflanzenwelt. Sie enthält zwei Bestandteile, die Amylose und das Amylopektin. Beide Stärkekomponenten bauen sich aus zahlreichen, etwa 25o-3oo Glukoseresten auf, die alpha-glykosidisch miteinander verbunden sind. Während bei der Amylose die Glukosereste ausschließlich in 1,4-Bindung miteinander verknüpft sind, kommt beim Amylopektin neben der vorherrschenden 1,4-Bindung auch die 1,6-Bindung vor, so daß man hier nach enzymatischer Spaltung neben Maltose (=4-alpha-Glukosido-glukose) als Hauptprodukt auch Isomaltose (=6-alpha-Glukosido-glukose) erhält (257). Die Amylose ist ein unverzweigtes Linearpolysaccharid, Amylopektin hingegen ein verzweigtes Sphäroplysaccharid (9).
Das Glykogen, die tierische Stärke, findet sich als Reservekohlenhydrat vor allem in der Leber und im Muskel. Im chemischen Aufbau entspricht es weitgehend dem Amylopektin, nur ist es noch stärker verzweigt und höhermolekular. Für Muskelglykogen beträgt das Molekulargewicht etwa 1 Million, für Leberglykogen 5 Millionen, entsprechend etwa 3o ooo Glukose-Einheiten (257).
Die Zellulose ist als Nahrungsmittel für den Menschen ohne Bedeutung.

Bevor die höhermolekularen Kohlenhydrate durch die Darmepithelien aufgenommen werden können, müssen sie in einfache Zucker (und zwar in Mono- und Disaccharide) zerlegt werden. Dies ist die Aufgabe

der in den Verdauungssekreten und in den Darmepithelien enthaltenen, hydrolysierenden Enzyme (300).

Im Speichel des Menschen findet sich ein schon 1831 von Leuchs entdecktes Enzym, welches Ptyalin genannt wurde. Es handelt sich dabei um eine alpha-Amylase.

Die Magenschleimhaut sondert keine Enzyme für die Kohlenhydratverdauung ab. Da der Speisebrei im Magen jedoch erst nach und nach mit saurem Magensaft durchmischt wird, kann die Hydrolyse der Stärke im Magen noch einige Zeit weitergehen, bis die Speichelamylase durch die stark saure Reaktion inaktiviert wird. Die Menge der Stärke, die durch die Speichelamylase abgebaut wird, bleibt allerdings gering. Die Hauptmenge wird erst im Duodenum und im oberen Jejunum durch die Amylase oder Diastase aus der Bauchspeicheldrüse hydrolysiert (300).

I. Die Spaltung der Polysaccharide durch die Pankreasamylase.

Sowohl bei der Amylase des Speichels als auch bei der Pankreasamylase handelt es sich um alpha-oder Endoamylasen, welche im Gegensatz zu den beta- oder Exoamylasen die Makromoleküle im Inneren angreifen und die Stärkemoleküle rasch in größere Bruchstücke, in die sog. Dextrine zerlegen. Daher werden die Endoamylasen auch als "dextrinogene" Amylasen bezeichnet (9).

Die Exoamylasen, welche nur im Pflanzenreich vorkommen, greifen die Polysaccharidketten dagegen von den Molekülenden her an und spalten jeweils die beiden endständigen Glukose-Einheiten als Maltose ab.

Sie werden daher auch "saccharogene" Amylasen genannt (9).
Bei den Dextrinen, die als erste Spaltprodukte bei der pankreatischen Stärkeverdauung auftreten, handelt es sich um Oligosaccharide von 6-7 Glukoseresten. Bei längerer Einwirkung der Pankreasamylase, deren Wirkungsoptimum bei einem pH-Wert von 7 liegt (203), werden die Bruchstücke weitgehend zu Maltose abgebaut. Bei der Spaltung von Amylopektin entsteht auch Isomaltose. Beim Disaccharid bleibt die Hydrolyse pflanzlicher und tierischer Stärke durch die Amylasen stehen. Endprodukte des Polysaccharidabbaues durch die Pankreasamylase im Duodenum und im oberen Jejunum sind also Maltose und Isomaltose. Nur in geringem Ausmaß entsteht aus der Spaltung von Maltotriose in zwie Bruchstücke auch Glukose. Die alpha-Amylase aus dem Pankreas von Mensch und Schwein, die Speichelamylase sowie die Endoamylase des Bazillus subtilis sind von K.H. Meyer in kristallisiertem Zustand in Spuren gewonnen worden (323).
Im Pankreassaft ist auch noch ein zweites, Kohlenhydrate spaltendes Enzym, die Maltase enthalten (203).

II. Resorption und Hydrolyse der Disaccharide.

Die Ansichten über den Mechanismus und den Ort der Hydrolyse der Disaccharide im Darmtrakt haben sich in den vergangenen Jahren wesentlich gewandelt.
Nach der klassischen Vorstellung spielt sich die Spaltung der Disaccharide in der Darmlichtung ab. Dabei werden die Disaccharid-Hydrolasen (=Disaccharidasen oder Glukosidasen) als Bestandteil des Succus entericus von den Dünndarmepithelzellen in das Darmlumen

abgesondert.
1957 stellten Borgström und seine Mitarbeiter jedoch fest, daß die hydrolytische Aktivität des Dünndarminhaltes während der Verdauung für die Spaltung der Disaccharide zu gering ist (66). Die Autoren zogen aus ihren Versuchsergebnissen den Schluß, daß die Disaccharidasen hauptsächlich in den Schleimhautzellen des Dünndarmes selbst lokalisiert sind.
In der Folgezeit wurde es dann zunehmend offenbar, daß die Hydrolyse der Disaccharide in erster Linie nicht im Darmlumen, sondern erst innerhalb der Epithelzellen selbst stattfindet (101,334,335). Die Disaccharide werden also ungespalten in die Schleimhautzellen des Dünndarmes aufgenommen und erst nach ihrer Resorption intrazellulär hydrolysiert.
Die Disaccharidasen finden sich fast ausschließlich im Bürstensaum, also an der Oberfläche der Darmepithelien (335). Lediglich über die Lokalisation der Lactase liegen noch keine Berichte vor.
Die Disaccharidasen oder Glykosidasen sind zumeist gruppenspezifisch. Ihre Spezifität ist auf die Natur des glykosidisch gebundenen Zuckers und auf die Art der glykosidischen Bindung (alpha- oder beta-Glykosid) gerichtet (257).

1. Die Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut.

In der Dünndarmschleimhaut konnten bisher folgende Disaccharidasen nachgewiesen werden:
a. Maltase: eine alpha-Glukosidase, d.h. sie spaltet alle Glykoside, die Glukose in der alpha-Form enthalten. Sie ist die wichtigste Disaccharidase, für die Kohlenhydratverdauung, da durch den enzymatischen Abbau der Polysaccharide im Dünndarm große Mengen von Maltose

anfallen, die durch dieses Enzym in zwei Moleküle Glukose gespalten wird.
Die Maltase spaltet aber nicht nur den Malzzucker, sondern auch Saccharose, da im Rohrzucker der Glukoserest in der alpha-Form vorliegt. Bei der Saccharose handelt es sich ja bekanntlich um ein alpha -Glukosido-beta-Fructosid (9).
Im Duodenalsaft des Menschen ist nur eine geringe Maltase-Aktivität vorhanden (8).
Das pH-Optimum der Hefemaltase liegt bei einem Wert von 6,75 - 7,25.

b. Lactase.

Dieses Enzym ist eine beta-Galaktosidase. Es spaltet den Milchzucker, das wichtigste Kohlenhydrat in der Nahrung des Säuglings.

c. Saccharase oder Invertase.

Bei diesem Enzym handelt es sich um eine beta-Fructosidase. Sie spaltet Rohrzucker. Da die Spaltung mit einer Umkehrung (Inversion) des Drehungssinnes verbunden ist, wird das Enzym auch Invertase genannt.

Ein und dasselbe Substrat, nämlich der Rohrzucker, kann im Dünndarm also von zwei Enzymen mit unterschiedlicher Spezifität gespalten werden: als alpha-Glykosid von der Maltase, als beta-Fructosid von der Saccharase.
Bis vor wenigen Jahren wurde die Existenz eines eigenen, rohrzuckerspaltenden Enzyms in der Dünndarmschleimhaut von Mensch und Tier allgemein abgelehnt. Es galt vielmehr die Vorstellung von R. Weidenhagen, wonach die tierische "Saccharase" mit der Maltase identisch sein sollte (477). Im Rattendarm konnten sogar zwei verschiedene Saccharasen nachgewiesen werden (104).
Der Pankreassaft von Ratten enthält keine Saccharaseaktivität (53).

Die Eigenschaften der Rattendünndarmsaccharase sind in den letzten Jahren besonders eingehend untersucht worden. Das pH-Optimum der Invertase des Rattendünndarmes liegt bei pH 6,25. Ihre optimale Substratkonzentration beträgt o,12 - o,5 m Saccharose. Das entspricht einer 4,1-17,1%igen Rohrzuckerlösung. Für den Ablauf der hydrolytischen Spaltung von Rohrzucker durch die Dünndarmsaccharase von Ratten ist eine Aktivierungsenergie von 1o1oo cal/Mol erforderlich. Die Aktivierungsenergie der Rattendünndarminvertase ist damit niedriger als diejenige der Hefe- oder Malzinvertase. Vermutlich handelt es sich bei der Rattendünndarmsaccharase um die aktivste Invertase, die bisher untersucht worden ist. Sie stimmt in ihren Eigenschaften weitgehend mit der Dünndarmsaccharase anderer Säugetiere überein (53).

d. Isomaltase.

Dieses Enzym spaltet Isomaltose, die in geringen Mengen bei der Hydrolyse von Amylopektin im Darmlumen anfällt. Es handelt sich ebenso wie bei der Maltase um eine alpha-Glukosidase, d.h. diese beiden Enzyme spalten nur alpha-glykosidische Bindungen.

e. Trehalase.

Ebenfalls eine alpha-Glukosidase. Sie hydrolysiert Trehalose, ein Disaccharid, das sich aus zwei Glukose-Einheiten aufbaut, welche in 1,1-Bindung miteinander verknüpft sind.

f. Cellobiase.

Eine beta-Glukosidase, welche das Disaccharid Cellobiose spaltet, das sich von der Maltose nur dadurch unterscheidet, daß die beiden Glukosemoleküle beta-glykosidisch verknüpft sind. Cellobiose entsteht bei der partielllen Spaltung des pflanzlichen Polysaccharids Cellulose, ist aber auch beispielsweise in bitteren

Mandeln enthalten.

2. Polysaccharidspaltende Enzyme in der Dünndarmschleimhaut.

a. Amylasen: in der Dünndarmschleimhaut von Ratten konnten zwei verschiedene Amylasen nachgewiesen werden (104).

b. Dextranase.

Dextran ist bekanntlich ein hochpolymeres, verzweigtes Polysaccharid bakteriellen Ursprunges, das als Ausgangsmaterial für Plasma-Ersatzmittel verwendet wird (9).

Sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen kommt es nach oraler Verabreichung von Dextran zu einem raschen Ansteigen des Blutzuckerspiegels (58), so daß man annehmen muß, daß dieses Polysaccharid nicht allein durch bakterielle Tätigkeit, sondern auch durch ein Dünndarmferment hydrolysiert wird (58,147). Tatsächlich konnte bei verschiedenen Säugetieren einschließlich des Menschen eine Dextranase-Aktivität im Dünndarm nachgewiesen werden (2,100,102,104). Die Dextranase-Aktivität ist anscheinend ausreichend hoch, um eine rasche Verwertung zugeführten Dextrans zu ermöglichen (58). Die Dextranase findet sich in der gleichen Zellregion, in der auch die meisten Disaccharidasen lokalisiert sind, nämlich im Bereich des Bürstensaumes bzw. der Mikrovilli. Sie ist nicht mit den Dünndarmamylasen identisch.

Der Pankreassaft enthält bei der Ratte keine Dextranase (104).

Die intestinale Dextranase ist möglicherweise für den Stoffwechsel von Dextran von Bedeutung, da parenteral

als Plasmaersatzmittel verabreichtes Dextran in den Gastrointestinaltrakt sezerniert wird (1). Der Rattendünndarm weist eine besonders hohe Dextranase-aktivität auf (2).
Dextran kann aber auch anderenorts im Organismus hydrolysiert werden, da mehrere Gewebe Dextranase enthalten (147, 3o8, 399, 4oo).

3. Die Verteilung der kohlenhydratspaltenden Enzyme im Darm.

Die verschiedenen Enzymaktivitäten sind nicht gleichförmig längs des Dünndarmes verteilt (1oo, 1o4). Die Maltase weist in allen Dünndarmabschnitten etwa gleich hohe Aktivitäten auf (1o4). Saccharase, Isomaltase und Dextranase zeigen im gesamten Dünndarm hohe Aktivitäten. Die Aktivitätsmaxima dieser drei Enzyme finden sich jedoch in den oberen zwei Dritteln des Dünndarmes (1o4). Die Trehalase-, Lactase- und Cellobiase-Aktivitäten sind im oberen Drittel des Dünndarmes am höchsten. Amylase ist im gesamten Gastrointestinaltrakt verbreitet (1o4,321), während die Dextranase auf den Dünndarm beschränkt ist (1o4). Die höchsten Aktivitäten der Disaccharidasen sind also im allgemeinen im oberen Abschnitt des Dünndarmes anzutreffen.

4. Der Ort der Disaccharidresorption.

Dahlqvist und Borgström kamen auf Grund ihrer Untersuchungen am Menschen zu der Vorstellung, daß Maltose und Lactose im oberen und mittleren Dünndarmabschnitt resorbiert werden, während Rohrzucker hauptsächlich im distalen Jejunum und im Ileum von den Darmepithelien aufgenommen werden sollte (1o1).Mit dieser

Ansicht standen die Befunde von Dahlqvist (100) über die Lokalisation der Disaccharidasen im Verdauungstrakt des Schweines im Einklang. Dahlqvist beobachtete nämlich, daß Lactase, Cellobiase und Trehalase hauptsächlich im oberen Dünndarm lokalisiert waren, während die höchste Aktivität der Saccharase im distalen Abschnitt des Schweinedünndarmes konzentriert war.
Neuere Untersuchungen am Menschen und an Versuchstieren ließen jedoch Zweifel an der Vorstellung aufkommen, daß Rohrzucker im Gegensatz zu den übrigen Disacchariden in erster Linie im Ileum resorbiert und hydrolysiert werden sollte.
Dahlqvist wies später im menschlichen Jejunum eine maximale Aktivität an Rohrzucker-spaltenden Enzymen nach, ohne jedoch eine Beziehung zwischen diesem Befund und dem Ort der Resorption und Hydrolyse der Saccharose herzustellen (102). Des weiteren beobachteten Auricchio und seine Mitarbeiter in der Schleimhaut von Jejunum und Ileum des Menschen eine gleichhohe Saccharase-Aktivität (26). Auch Dahlqvist und Thomson stellten schließlich bei Versuchen an Ratten fest, daß die Saccharose ebenso wie die anderen Disaccharide zum größten Teil im oberen Drittel des Dünndarmes resorbiert wird und daß die intrazelluläre Saccharase-Aktivität im oberen und mittleren Abschnitt des Dünndarmes Maximalwerte erreicht. (103).
Blair und Tuba konnten an der Ratte ebenfalls zeigen, daß die Invertase-Aktivität hauptsächlich in der oberen Hälfte des Dünndarmes vorhanden ist (53).

Gryboski und seine Mitarbeiter beobachteten bei Patienten mit einer Gastrojejunostomie eine Resorptionsstörung für Rohrzucker bei gleichzeitiger Ausscheidung von Saccharose im Urin (188). Dieser

letzte Befund deutet darauf hin, daß auch beim Menschen der Rohrzucker zum größten Teil im oberen Dünndarm resorbiert und aufgespalten wird.
Durch die Arbeit von Gray und Ingelfinger, welche die Resorption von Saccharose aus dem menschlichen Dünndarm untersuchten, konnte dann endgültig erwiesen werden, daß Saccharose im gleichen Dünndarmabschnitt resorbiert wird wie die übrigen Disaccharide und die meisten Monosaccharide, nämlich im Duodenum und im oberen und mittleren Abschnitt des Jejunums (167).
Die Resorption der Kohlenhydrate spielt sich also im wesentlichen im oberen Dünndarm ab.

Die Resorption und Hydrolyse von Rohrzucker geht so vor sich, daß das Disaccharid ungespalten in die Darmepithelzellen aufgenommen wird. Nach der Resorption erfolgt dann die hydrolytische Spaltung durch die an der Zelloberfläche im Bürstensaum lokalisierte Saccharase (335). Von der Zelloberfläche werden die hier freigesetzten Spaltprodukte der Rohrzuckerhydrolyse, nämlich Glukose und Fructose, wieder in die Darmlichtung abgegeben, besonders dann, wenn der Resorptions- und Transportmechanismus für die bei der Spaltung freigesetzten Monosaccharide bereits gesättigt ist. Anschließend werden die Monosaccharide dann im gleichen oder in weiter distal gelegenen Abschnitten des Dünndarmes endgültig resorbiert.
Diese Vorstellung von der Resorption und Spaltung des Rohrzuckers geht auf die Beobachtung zurück, daß die intraluminale Saccharase-Aktivität die Geschwindigkeit der Rohrzuckerspaltung nicht erklären kann (66,101) und daß während der Resorption von Rohrzucker als Spaltprodukte so beträchtliche Mengen

von Glukose und Fructose im Darmlumen erscheinen, die nicht auf eine intraluminale Invertase-Aktivität zurückgeführt werden können (167). Die Spaltung der Saccharose muß also in den Darmepithelzellen erfolgen und die Produkte dieser Hydrolyse werden wieder in die Darmlichtung sezerniert, um nachfolgend endgültig resorbiert zu werden (1o3,167). Die Geschwindigkeit der Hydrolyse stellt offensichtlich keinen limitierenden Faktor für die Resorption von Rohrzucker dar (1o3).

III. Die Resorption der Monosaccharide.

1. Ort der Resorption.

Die meisten Monosaccharide werden im Duodenum sowie im oberen und mittleren Abschnitt des Jejunums nahezu vollständig resorbiert (94,1o3,149,183,4o2). Fructose wird dagegen auch noch im unteren Dünndarm und zu einem beträchtlichen Teil auch im Dickdarm resorbiert (1o3).
Mit Hilfe autoradiographischer Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die Resorption im oberen Drittel der Zotten am lebhaftesten ist (267).

2. Der aktive Transport der Monosaccharide durch die Darmwand.

a. Phosphorylierungstheorie.

Die Epithelzellen des Dünndarmes sind in der Lage, Glukose entgegen einem Konzentrationsgradienten, nämlich dem Blutzuckerspiegel, zu transportieren. Es handelt sich dabei also um einen aktiven Vorgang, der Energie erfordert. Der aktive Transport der Monosaccharide findet im apikalen Zellbereich, nämlich im Bürstensaum statt (7,95,32o). Während die verschiedenen Hydrolasen in

der äußeren Zone des Bürstensaumes lokalisiert sind, liegt die "Transportzone" der Monosaccharide genau darunter, aber noch innerhalb der Mikrovilli.
Der Mechanismus des aktiven Zuckertransportes durch die Dünndarmepithelien ist noch unbekannt.
Die Phosphorylierungstheorie des aktiven Glukosetransportes durch den Darm ist immer noch weitverbreitet. Danach wird Glukose in phosphorylierter Form durch die Schleimhautzelle transportiert. Bevor die Glucose dann durch Diffusion in den subepithelialen Raum gelangt, wird sie durch Dephosphorylierung wieder freigesetzt. Diese Theorie konnte jedoch niemals mit Sicherheit bewiesen werden. Sie wurde von Wilbrandt und Last (484) sowie von Lundsgaard (3o9) aufgestellt, um die Hemmung der Glucoseresorption durch Substanzen (wie z.B. durch Phlorrhizin) zu erklären, welche die Phosphorylierungsvorgänge blockieren. Aber Lundsgaard selbst brachte wenig später Einwände gegen diese Theorie vor und nahm sie zurück (31o). Seit dieser Zeit ist an der Phosphorylierungstheorie des aktiven Glucosetransportes immer wieder Kritik geübt worden. Da jedoch eine andere Hypothese über die Resorption und den Transport der Monosaccharide nie aufgestellt worden ist, beharrte man zwangsläufig weiter auf der Phosphorylierungstheorie, ohne allerdings von ihr völlig überzeugt zu sein. Durch den Nachweis von alkalischer Phosphatase an den Orten der Glucoseresorption hat diese Theorie sogar wieder eine gewisse Unterstützung erfahren (432).

Die Einwände gegen die Phosphorylierungs-Dephosphorylierungstheorie sind allerdings schwerwiegend:
1. Die Kinasen, welche diese Reaktion katalysieren, phosphorylieren die Zucker am 1. und 6. Kohlenstoffatom, nicht am zweiten. Für den aktiven Transport

ist jedoch, wie später noch dargelegt werden wird, nur eine Hydroxylgruppe am 2. Kohlenstoffatom notwendig. Zucker ohne eine Hydroxylgruppe am 1. und 6. Kohlenstoffatom, die folglich durch die bekannten Kinasen nicht phosphoryliert werden können, werden trotzdem aktiv transportiert (93,228). Eine Phosphorylierung an diesen beiden Kohlenstoffatomen kann daher nicht Voraussetzung für einen aktiven Transport der Zucker durch die Dünndarmschleimhaut sein.
2. Der größte Teil der resorbierten Glukose wird in den Darmepithelien nicht in Glukose-6-phosphat übergeführt (29o).
Es besteht auch keine feste Beziehung zwischen der Transportrate für Glukose und der Hexokinase-Aktivität der Darmschleimhaut (46o).

b. Transport der Zucker durch Bindung an Trägerstoffe.

Nach einer neuen Theorie werden die zu resorbierenden Substanzen an Trägerstoffe gebunden, ähnlich wie die Substrate an ihre Enzyme (432). Da diese Trägerstoffe eine beträchtliche, häufig stereochemische Spezifität zeigen, handelt es sich wahrscheinlich um Proteinträger. Bis jetzt konnten allerdings noch keine Trägersubstanzen isoliert oder identifiziert werden (95, 486).
Die Bindung und anschließende Trennung von Träger und transportierter Substanz hängt von der Konzentration der Substanz und von der Kinetik des Transportvorganges ab, die der Michaelis-Mentenschen Gleichung folgt (95, 426).
Um aktiv transportiert werden zu können, müssen die Zucker folgende Bedingungen erfüllen (93,228).
1. sechsgliedriger Pyranosering mit einer Hydroxylgruppe am 2. Kohlenstoffatom;

2. gleiche Stereokonfiguration wie bei der D-Glukose;
3. eine oder mehrere, einfache oder substituierte Methylgruppen am 5. Kohlenstoffatom.
Lange Seitenketten oder ungewöhnliche Gruppen in der Seitenkette verhindern den aktiven Transport.

Zucker mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Xylose, können nicht transportiert werden. Auf der anderen Seite werden Zucker mit 7 Kohlenstoffatomen aktiv transportiert, sofern sie die geschilderten Anforderungen an die Strukturformel erfüllen (228).

Zwischen allen aktiv transportierten Zuckern besteht eine Substratkonkurrenz (kompetitive Hemmung). Daselbe ist auch bei den aktiv transportierten Aminosäuren und gallensauren Salzen der Fall (287). Alle diese Substanzen hemmen also ihren Transport durch die Darmwand wechselseitig.

c. Der Einfluß von Natrium-Ionen auf den Zuckertransport.

Riklis und Quastel zeigten am Meerschweinchendarm als erste, daß der aktive Transport von Monosacchariden von der Natriumionenkonzentration abhängig ist (395). Das Fehlen von Natriumionen hemmt den aktiven Transport der Monosaccharide. Zum gleichen Ergebnis kamen Csaky und Thale (96) bei der Ratte und Bihler und Crane (5o) beim Hamster.
Bihler und Mitarb. (5o,51) konnten weiterhin nachweisen, daß sich die Natriumionen dabei nicht durch andere Kationen ersetzen lassen und daß für den aktiven Transport von Zuckern keine bestimmten Anionen erforderlich sind. Die letztgenannten sowie andere Autoren (315) äußerten ferner die Ansicht, daß der aktive Transport der Monosaccharide wenigstens in 2 Phasen abläuft, nämlich.
1. die Aufnahme der Monosaccharide in die Epithelzellen des Dünndarmes und

2. die Anreicherung von Monosacchariden in der Zelle entgegen einem Konzentrationsgradienten.

Die Zuckeraufnahme in die Zelle ist von der Anwesenheit von Natriumionen abhängig, erfordert aber keine Energie. Nach Bihler und Crane (51,95) wird die Glukose als Natrium-Glukose-Trägerkomplex in ~~in~~ die Schleimhautzellen aufgenommen. Im Zellinneren dissoziert dieser Komplex. Die Natriumionen werden dabei durch die Natriumpumpe sofort wieder aus der Zelle hinausgeschafft.

Die Anreicherung von Zucker in der Zelle gegen ein Konzentrationsgefälle ist ebenfalls von Natriumionen abhängig, erfordert aber auch Energie (380).

Die Spezifität des gesamten Vorganges des aktiven Transportes liegt vielmehr auf der Ebene der Zuckeraufnahme als auf der Ebene der intrazellulären Akkumulation der Zucker (51).

Wird die Natriumpumpe beispielsweise durch Quabain blockiert, so wird der Zuckertransport ebenfalls gehemmt (98,99). Das spricht für eine enge Beziehung zwischen der Natriumpumpe und der "Zuckerpumpe". Möglicherweise sind die beiden Prozesse sogar identisch (228).

Umgekehrt ist der Transport von Natriumionen durch die Darmschleimhaut von der Anwesenheit von Glukose im Medium abhängig (93,395,487). Der Glukose ist dabei die Rolle eines Energiespenders für den aktiven Natriumionentransport zugeschrieben worden. Neuere Untersuchungen haben aber ergeben, daß allein durch den Vorgang des aktiven Zuckertransportes der Transport von Natriumionen bereits gesteigert wird (417). So fördert ein Zucker wie die 3-o-Methylglukose, die zwar aktiv transportiert wird, aber nicht in den Stoffwechsel eingeht, den Natriumtransport und kann die Glukose dabei im Medium ersetzen.

Die Tatsache, daß für den aktiven Transport der Zucker Natriumionen erforderlich sind, kann einen Anhaltspunkt für den Trägermechanismus ergeben. Da nämlich auch der aktive Transport anderer Substanzen, wie z.B. der gallensauren Salze (38o) und der Aminosäuren (97) gleichfalls von der Anwesenheit von Natriumionen abhängt, verfügen möglicherweise eine Vielzahl von Substanzen, die aktiv transportiert werden, über einen gemeinsamen Trägermechanismus (228).

In verschiedenen Organen, wie z.B. im Gehirn und in der Niere, gibt es eine Adenosintriphosphat-Hydrolase (ATP-ase), deren Funktion von der Anwesenheit von Natriumionen abhängt. Skou, der diese Untersuchungen durchführte, äußerte die Ansicht, daß diese ATP-ase möglicherweise in den Natriumionentransport eingeschaltet ist (431). Da nun im Bürstensaum des Darmes eine hohe ATP-ase-Aktivität vorhanden ist (363) und da der Transportmechanismus in eben dieser Zellregion lokalisiert ist (32o), könnte die ATP-ase einen wichtigen Faktor für den Transportmechanismus darstellen (228).

d. Inhibitoren des aktiven Zuckertransportes.

Substanzen, die den aktiven Zuckertransport zu hemmen vermögen, wirken entweder durch Substratkonkurrenz, verdrängen also die Monosaccharide von ihren Trägerstoffen und besetzen selbst die Trägergruppen. Ein derartiger Hemmmechanismus soll dem Glykosid Plorrhizin zugrundeliegen (432). Andere Autoren vermuten allerdings, daß Phlorrhizin die Zuckeraufnahme in die Zelle hemmt (7).

Andere Inhibitoren, wie z.B. Jodazetat, reagieren mit freien Sulfhydrilgruppen, die für den Transportmechanismus wichtig sind, während Dinitrophenol die oxydativen

Phosphorylierungsprozesse entkoppelt.

Die resorbierte Glukose dient auch der Ernährung der Darmepithelien. Da der Glukosetransport in der Darmschleimhaut entgegen einem Konzentrationsgradienten erfolgt, können die Darmepithelzellen nicht mit Glukose aus dem Blutstrom versorgt werden (432).

C. Verdauung und Resorption der Eiweißstoffe.

Die eiweißverdauenden Enzyme des Magens, vorwiegend Pepsin, spalten die Nahrungsproteine nur zu höheren Polypeptiden, den sog. Albumosen und Peptonen (414). Nennenswerte Mengen freier Aminosäuren entstehen dabei nicht (300).
Die Eiweißverdauung wird dann im Duodenum fortgesetzt, wo die protein- und peptidspaltenden Enzyme aus Pankreas und Dünndarmschleimhaut auf die Nahrungsproteine einwirken.

I. Die Proteasen des Pankreassekretes.

Im Pankreassaft finden sich an eiweißspaltenden Enzymen hauptsächlich Trypsin und Chymotrypsin, ferner die Carboxypeptidasen A und B und Dipeptidasen. Auch Nukleinsäure-spaltende Enzyme, wie Desoxyribonukleasen und Ribonukleasen sind im Pankreassekret enthalten (257). Die Ribonukleasen spalten das Phosphatradikal von den Ribonukleinsäuren ab, die Dexoxyribonukleasen spalten die Phosphatesterbindung, die Desoxyribose und Phosphatgruppen verbindet (205). Ferner kommen im Pankreassaft noch eine Elastase und eine Kollagenase vor, die elastisches Gewebe bzw. Kollagen angreifen.

1. Trypsin.

Trypsin wird in der Bauchspeicheldrüse in Form eines inaktiven Proenzyms oder Zymogens, des Trypsinogens,

gebildet. Erst in der Lichtung des Zwölffingerdarmes entsteht aus dem inaktiven Trypsinogen das aktive Enzym, und zwar durch Einwirkung eines weiteren Enzyms, das aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt wird, wenn diese in Berührung mit Pankreassekret kommt.
Dieses Enzym aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms wurde 1899 von Schepowalnikoff, einem Mitarbeiter Pawlows, entdeckt (411). Pawlow gab ihm den Namen Enterokinase. Die Enzymnatur der Enterokinase wurde lange Zeit bestritten, konnte aber später von Kunitz sichergestellt werden (284). Die Enterokinase ist ein Mukoproteid mit einem Kohlenhydratgehalt von etwa 30% (495). Die Reindarstellung der Enterokinase in kristalliner Form ist bis heute noch nicht gelungen. Es handelt sich bei ihr um eine Peptidase mit einem pH-Optimum von 5-8.
Bei der Aktivierung des Trypsinogens durch die Enterokinase wird vom Amino-Ende des Trypsinogens ein inaktives Hexapeptid der Konstitution Valin-Asparagin-Asparagin-Asparagin-Asparagin-Lysin abgespalten (107,108,401). Das aktivierte Trypsin katalysiert nun ebenfalls die Umwandlung von Trypsinogen zu Trypsin. Es handelt sich dabei also um einen autokatalytischen Vorgang, ähnlich wie bei der Aktivierung des Pepsins.
Für die Autokatalyse sind Calciumionen unbedingt erforderlich. Ohne eine entsprechende Calciumionenkonzentration wird das Trypsinogen durch Trypsin in ein inaktives Protein übergeführt. Das trifft sowohl für menschliches als auch für bovines Trypsin zu. Calciumionen allein aktivieren Trypsinogen nicht. Mit steigender Calciumionenkonzentration wird durch dieselbe Menge Trypsin mehr Trypsinogen aktiviert. Die autokatalytische Umwandlung des Trypsinogens zu Trypsin wird also durch die Calciumionenkonzentration direkt gesteuert. Die Calciumionenkonzentration im menschlichen

Pankreassaft ist normalerweise so gering, daß vorzeitig aktiviertes Trypsin Trypsinogen nur in geringen Mengen oder überhaupt nicht aktiviert (2o3).

Ansäuerung des Pankreassaftes auf einen pH-Wert von 4,5 führt zu keiner Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin (2o2).

Trypsinogen und Trypsin konnten von Northrop und Kunitz in kristallisiertem Zustand dargestellt werden (355-358). Das kristallisierte Trypsin hat ein Molekulargewicht von 24 ooo und spaltet optimal in schwach alkalischem Medium bei einem pH-Wert von 7-9 (257). Die Aminosäuresequenz des Trypsins konnte vollständig aufgeklärt werden. Sein aktives Zentrum enthält einen Serinrest, der für die katalytische Wirkung des Enzyms wichtig ist. Trypsin ist eine Endopeptidase. Es greift die Eiweißmoleküle nur an bestimmten Stellen in der Mitte der Peptidketten an, die durch die Art der Aminosäurereste bestimmt sind (2o3,257). Auf diese Weise werden die Makromoleküle rasch in größere Bruchstücke zerlegt. Die Spezifität des Trypsins ist besonders ausgeprägt. Es spaltet die Polypeptidketten nur an Lysyl- und Arginylresten, und zwar so, daß alle durch Trypsinwirkung entstehenden Peptide Lysin oder Arginin als carboxylendständige Aminosäuren aufweisen, mit Ausnahme desjenigen, welches das ursprüngliche Carboxylende trägt (257, 353). Trypsin spaltet aber auch Peptidester und Amide, verhält sich hier also wie eine Esterase (9), ferner auch bestimmte Dipeptide (2o3). Die Wirkung von Trypsin auf native Proteine ist gering. Denaturierte Eiweißstoffe werden hingegen von Trypsin rasch aufgespalten (462). Die Trypsine verschiedener Tiere unterscheiden sich immunologisch (76).

2. Der Einfluß der Galle auf die Trypsinaktivität.

1856 stellte Claude Bernard fest, daß die Galle die Kraft besitzt, die Aktivität verschiedener Pankreasenzyme zu steigern und daß sie eine besonders günstige Wirkung auf die tryptische Verdauung von Albuminen ausübt.
In den folgenden 5o Jahren wurde von verschiedenen Autoren wiederholt demonstriert, daß Galle die Fähigkeit von Pankreassekret, Albumin zu verdauen, steigert (114).
Auf Grund dieser älteren Arbeiten ist später irrtümlicherweise allgemein der Schluß gezogen worden, daß die Galle Trypsinogen im Pankreassaft in aktives Trypsin überzuführen vermag, obwohl diese Behauptung von den älteren Autoren nie aufgestellt worden ist.

1957 stellten Elliot et al. (131) eine Theorie über die Pathogenese der Pankreatitis auf, die sich auf die Fähigkeit der Galle stützte, Trypsinogen im Pankreassaft zu aktivieren. Der Beweis, daß der Galle wirklich diese Eigenschaft zukommt, wurde von diesen Autoren allerdings nicht erbracht. Bis heute liegen keinerlei experimentelle Beweise dafür vor, daß Galle das Trypsinogen im Pankreassekret in Trypsin umwandelt. Vielmehr konnte in jüngerer Zeit von zahlreichen Autoren nachgewiesen werden, daß die Galle sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Versuchstieren (Hund, Schaf, Ziege) keine aktivierende Wirkung auf das Trypsinogen hat (39,134,186,2o2,2o3,482).
Allerdings wird bei Gegenwart von Galle die tryptische Aktivität um viele Stunden verlängert (131,134).
Diese Wirkung kann nicht allein den Gallensalzen zugeschrieben werden, obwohl die tryptische Aktivität auch dann verlängert wird, wenn an Stelle von Galle lediglich Gallensalze verwendet werden. Gallensalze

verlängern aber die tryptische Aktivität nicht in dem Ausmaß, wie dies durch Leber- oder Blasengalle geschieht. Der Kationengehalt der Galle, besonders ihr Gehalt an Kalciumionen, spielt dabei möglicherweise eine bedeutende Rolle. Ähnlich sind auch der pH-Wert und die Pufferkapizität der Galle wichtige Faktoren, obwohl bislang nur die Wirkung der Galle und der gallensauren Salze auf die Trypsinaktivität untersucht worden ist (134). Galle ist also kein Trypsin-Aktivator. Sie führt lediglich zu einer allerdings beträchtlichen Verlängerung der Trypsin-Aktivität (134).

3. Der Trypsin-Inhibitor im Pankreassekret.

Kunitz und Northrop isolierten 1936 aus dem Pankreas ein Polypeptid, das mit Trypsin eine inaktive, kristallisierte Verbindung bildet (283). Dieser Trypsin-Inhibitor aus der Bauchspeicheldrüse hat ein Molekulargewicht von rund 9 000. Seine Aminosäurezusammensetzung ist bekannt (180). Menschlicher Pankreassaft enthält bedeutende Mengen dieses Trypsin-Inhibitors (202). Der Inhibitor ist gegen peptische Verdauung äußerst widerstandsfähig (258). Auch durch Trypsin und Chymotrypsin wird er nicht zerstört (203). Der Inhibitor-Trypsinkomplex hat ein Molekulargewicht von 36 000 (296). Die Komplexbildung zwischen Inhibitor und Trypsin ist reversibel. In saurer Lösung dissoziert der Komplex:

$$\text{Inhibitor-Trypsin} \underset{\text{pH 7}}{\overset{\text{pH 1}}{\rightleftharpoons}} \text{Trypsin + Inhibitor} \quad (9).$$

Ein Trypsin-Inhibitor ist nur im Pankreassekret enthalten. Duodenalsaft führt zwar auch zu einer Hemmung des Trypsins (150,151). Diese Hemmung ist aber nicht

auf einen im Duodenalsaft enthaltenen Inhibitor zurückzuführen, sondern es handelt sich hierbei um einen enzymatischen Abbau des Trypsins durch den Duodenalsaft (153). Die physikalische Bedeutung des Inhibitors liegt darin, Spuren vorzeitig aktiverten Trypsins durch Komplexbildung innerhalb des Pankreasgangsystems zu inaktivieren (153,203). Der Trypsin-Inhibitor des Pankreassaftes wird durch eine Substanz im Duodenum irreversibel geschädigt (153).

4. Chymotrypsin.

Chymotrypsin wird ebenso wie Trypsin in der Bauchspeicheldrüse gebildet, und zwar als inaktives Chymotrypsinogen. Im Duodenum erfolgt dann die Aktivierung des Chymotrypsinogens durch aktiviertes Trypsin. Bei der Umwandlung von Chymotrypsinogen in Chymotrypsin handelt es sich nicht um einen autokatalytischen Vorgang (300).
Chymotrypsin konnte ebenso wie Trypsin in kristalliner Form dargestellt werden, und zwar ebenfalls von Kunitz und Northrop (282). Den Namen Chymotrypsin hat das Enzym wegen seiner starken Labwirkung erhalten.

Die Aktivierung des Chymotrypsinogens verläuft über eine Reihe von Zwischenstufen (pi-, Alpha-, beta-, gamma-, delta-Chymotrypsin; sog. griechische Reihe), die bereits enzymatisch wirksam sind. Die Aktivierung besteht in einer zweimaligen Spaltung eines ringförmigen Peptids, bei der 2 Dipeptide eliminiert werden (257).
Das aktive Zentrum des Chymotrypsins weist große Ähnlichkeit mit dem des Trypsins auf. Man findet wieder einen katalytisch wirksamen Serinrest, dessen unmittelbare Nachbarschaft die gleiche Aminosäuresequenz besitzt wie beim Trypsin. Die unterschiedliche

Spezifität muß folglich durch die weitere Umgebung des aktiven Bereiches bedingt sein (257).
Auch Chymotrypsin ist eine Endopeptidase. Sie spaltet die Eiweißmoleküle bevorzugt bei aromatischen Gruppen (257,353). Ebenso wie Trypsin spaltet auch Chymotrypsin gewisse Dipeptide (2o3). Durch die enzymatische Tätigkeit des Chymotrypsins entstehen Polypeptide und freie Aminosäuren (3oo).
Der im menschlichen Pankreassekret gefundene Trypsin-Inhibitor ist auch gegen Chymotrypsin wirksam (2o3).

5. Carboxypeptidasen.

Die Carboxypeptidase A des Pankreassaftes ist eine Exopeptidase. Sie greift die Peptidkette nur vom Carboxylende her an und spaltet die dort sitzende endständige Aminosäuren ab. Die Carboxypeptidase A aus der Bauchspeicheldrüse ist in kristallisierter Form gewonnen worden. Sie hat ein Molekulargewicht von 34 ooo und ist, wie alle Exo- und Dipeptidasen, ein Metallproteid, und zwar ein Zinkproteid. Das Metall ist für die Fermentaktivität unentbehrlich.

Im Pankreas wird die Carboxypeptidase A als inaktive Procarboxypeptidase A mit einem Molekulargewicht von 9o ooo sezerniert. Dieses Proenzym hat damit ein wesentlich größeres Molekulargewicht als die Vorstufen von Trypsin und Chymotrypsin . Die Aktivierung erfolgt durch große Mengen von Trypsin (2o3). Die Spezifität des Enzyms erinnert an die des Chymotrypsins. Es werden diejenigen Endgruppen besonders leicht abgespalten, die durch Chymotrypsin freigelegt werden.
Man hat neuerdings eine zweite Carboxypeptidase (B) gefunden, die carboxylständige basische Aminosäuren

abspaltet und damit die durch Trypsinwirkung entstandenen Peptide weiter abzubauen in der Lage ist.
Carboxypeptidasen wirken wie alle Exopeptidasen bevorzugt auf kleinere Bruchstücke wie Oligo- und Polypeptide, spalten aber auch von Proteinen die endständigen Aminosäuren vom Carboxylende ab (257). Sie vollenden im Darmlumen die Proteinverdauung (2o3).

II. Die Proteasen der Dünndarmschleimhaut.

In der Schleimhaut des Dünndarmes werden im wesentlichen Aminopeptidasen und Dipeptidasen gebildet.

1. Aminopeptidasen.

Die Aminopeptidasen sind ebenso wie die Carboxypeptidasen Exopeptidasen, spalten also nur vom Kettenende jeweils eine Aminosäure ab. Im Gegensatz zu den Carboxypeptidasen greifen die Aminopeptidasen die Peptidketten nur am Aminoende an und spalten hier die endständige Aminosäure ab. Die Aminopeptidasen kommen im Darmlumen zur Wirkung. Ihr pH-Optimum liegt zwischen 7,2-8,o (217).

Besonders gut untersucht ist die Leucin-Aminopeptidase (LAP), welche Leucinpeptide besonders rasch angreift und von diesen die endständige Aminosäure Leucin abspaltet. Ihre Wirkung ist aber nicht auf die Abspaltung von N-terminalem Leucin beschränkt. Sie spaltet vielmehr zahlreiche verschiedene Peptide. Ihre Spezifität ist also nicht sehr streng.
Es ist auch die Vermutung geäußert worden, daß die

LAP ein Gemisch zweier Peptidasen darstellt, von denen die eine Dipeptide hydrolysiert, während die andere Aminoacyl-Amide und Tripeptide spaltet (47o). Bewiesen ist dies allerdings noch nicht.
Die LAP, die als Metallkomponente Magnesiumionen enthält, ist im menschlichen und tierischen Organismus weitverbreitet (345). Die höchste LAP-Aktivität findet sich in der Duodenalschleimhaut (34,34o,341) und in der Leber (169,475). Magen- und Pankreassaft enhalten keine bzw. nur geringe LAP-Aktivitäten (22,269,27o bzw. 346). Im Bereich von metaplastischem Magenepithel konnte man allerdings hohe LAP-Werte nachweisen (3o2).
Die im Duodenalsaft in besonders reichlichem Maße enthaltene LAP stammt folglich zum Teil aus der Galle, die ebenfalls eine hohe LAP-Aktivität aufweist (345,346, 415), und zum Teil aus der Duodenalschleimhaut selbst. Schobel und seine Mitarbeiter (415) fanden hohe LAP-Aktivitäten im Zottenepithel der menschlichen Duodenalschleimhaut, also im Bereich des resorptiv tätigen Darmepithels. Im Epithel der Lieberkühnschen Krypten konnten sie allerdings keine LAP-Aktivität nachweisen.
Burston und Folk erbrachten dagegen mit Hilfe histochemischer Methoden den Nachweis, daß sowohl im Zotten- als auch im Kryptenepithel, d.h. sowohl im resorbierenden als auch im sekretorisch tätigen Dünndarmepithel hohe LAP-Aktivitäten vorhanden sind (78). Die Versuche waren ebenfalls an menschlichem Material durchgeführt worden.
Die LAP kann also entweder durch Sekretion oder durch Abschilferung enzymreicher Epithelzellen aus der Duodenalschleimhaut in die Darmlichtung gelangen. Die Zellmauserung erfolgt ja bekanntlich so, daß die

jungen Zellen in den Lieberkühnschen Krypten gebildet werden und dann von der Zottenbasis gegen die Spitzen der Zotten zu vorrücken, wo sie schließlich in die Darmlichtung abgestoßen werden (298).
Beweise für eine Sekretion von LAP stehen zur Zeit noch aus. Zumindest ein Teil der hohen LAP-Aktivität des Duodenalinhaltes stammt sicherlich aus abgeschilfertem Zottenepithel. Der Zellumsatz erfolgt im Zwölffingerdarm rascher als im Jejunum (362), und im Duodenalsaft findet sich nun auch eine deutlich höhere LAP-Aktivität als in tieferen Dünndarmabschnitten (415).
Das gesamte Duodenalepithel wird beim Menschen alle 2 Tage vollständig erneuert (49).
Auf Grund der beiden zuletzt angeführten Tatsachen ließe sich die hohe LAP-Aktivität im Duodenallumen ohne weiteres aus der Zellmauserung erklären.

Wenn man annimmt, daß die gesamte LAP-Aktivität im wesentlichen eine Folge der ständigen Zellabschilferung von den Zottenspitzen ist, müßte man im Duodenalinhalt aber hohe Aktivitäten für alle Enzyme, die in der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes gebildet werden, erwarten. Das ist aber nicht der Fall, wie das Beispiel der sehr niedrigen Disaccharidasen-Aktivitäten in der Lichtung des Dünndarmes zeigt. Die hohe LAP-Aktivität im Lumen des Zwölffingerdarmes muß daher wenigstens teilweise auf eine selektive Sekretion der Duodenaldrüsen zurückgeführt werden.

2. Dipeptidasen.

Die Dünndarmschleimhaut bildet außer den Aminopeptidasen noch eine Reihe verschiedener Dipeptidasen mit unterschiedlicher Spezifität.
Dipeptidasen, bei denen es sich ebenso wie bei den Exopeptidasen um Metallproteide handelt, spalten, wie der Name sagt, nur Dipeptide. Sie benötigen

zur hydrolytischen Spaltung demnach sowohl eine Carboxyl- als auch eine Aminogruppe.
Als Beispiele für in der Dünndarmschleimhaut gebildete Dipeptidasen seien die Glycyl-Gkycin-Dipeptidase und die Glycyl-Leucin-Dipeptidase genannt. Erstere spaltet spezifisch das Dipeptid Glycylglycin. Sie wird durch Kobaltionen, in geringerem Maße auch durch zweiwertige Manganionen aktiviert. Die Glycyl-Leucin-Dipeptidase spaltet spezifisch das Dipeptid Glycyl-Leucin. Sie wird durch zweiwertige Mangan- und durch Zinkionen aktiviert. Daneben konnten in der Dünndarmschleimhaut noch eine Prolinase und eine Prolidase, ferner eine Aminotripeptidase nachgewiesen werden (332).

Es besteht die Möglichkeit, daß die Schleimhautpeptidasen des Dünndarmes nicht nur auf Epithel beschränkt, sondern auch in der Lamina propria lokalisiert sind. Die Duodenalschleimhaut von Patienten mit einer Coeliakie spaltet nämlich Peptide mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Schleimhaut des Zwölffingerdarmes von Gesunden, obwohl das Duodenalepithel von Coeliakie-Kranken grobe histologische Veränderungen aufweist, wobei es unter anderem zu einem fast völligen Verschwinden der Zotten kommt (332).

III. Die Resorption der Aminosäuren.

Die Frage, wie weit das Eiweiß aufgespalten werden muß, um resorbiert werden zu können, ist immer noch nicht restlos geklärt. Mit großer Wahrscheinlichkeit läßt sich aber sagen, daß im Gegensatz zu den Fetten und Kohlenhydraten, die vor ihrer Resorption nur partiell gespalten werden, das Nahrungseiweiß in der

Darmlichtung nahezu vollständig bis zu den Aminosäuren abgebaut wird (111).
Der physiologische Sinn der vollständigen Spaltung der Eiweißkörper vor ihrer Aufnahme in das Dünndarmepithel liegt zweifellos darin, den Organismus vor den antigenen Eigenschaften der Proteine und Peptide zu schützen (3oo).

Ein Großteil der bei der Verdauung im Darmlumen anfallenden Aminosäuren ist endogener Herkunft (35o,351).
Quelle der endogenen Aminosäuren ist einmal die große Masse der Darmepithelien, die ständig in die Darmlichtung abgestoßen werden und deren Proteingehalt mit 6o-7o g pro Tag zu veranschlagen ist (351).
Zum anderen rekrutieren sich die endogenen Aminosäuren aus den proteinreichen Verdauungssäften. Neben anderen Eiweißstoffen enthalten die Verdauungssekrete an Proteinen vor allem die hydrolytischen Enzyme, die täglich in Grammdimensionen gebildet und in das Darmlumen abgegeben werden (351). Allein die Enzymproduktion der Bauchspeicheldrüse beträgt 15-3o g pro Tag. Nach Haverback beläuft sich die Proteinsynthese der Bauchspeicheldrüse allerdings nur auf 6 g/ 24 Std. (2o3). Aber auch mit diesem niedrigeren Wert hat das Pankreas den zweithöchsten Proteinumsatz aller Organe.
Der Verdauungstrakt enthält also eine verhältnismäßig große und leicht mobilisierbare Proteinreserve. Er fungiert damit als Proteinspeicher, denn auch durch Aufnahme einer eiweißarmen Nahrung wird die Absonderung von Verdauungssäften stimuliert, deren Proteine dann in der Darmlichtung verdaut und resorbiert werden. Die endogenen Aminosäuren stehen dann dem Organismus zur Verfügung. (351).

Aus der Tatsache des bei der Verdauung anfallenden hohen Anteils an endogenen Aminosäuren erklärt sich auch die geringere Effektivität der parenteralen Ernährung gegenüber einer oralen Nahrungsaufnahme (351).

Die Aminosäuren werden entgegen einem Konzentrationsgefälle aktiv durch die Darmwand transportiert (82). Der Transport der Aminosäuren (97,198) ist ebenso wie der aktive Transport von Monosacchariden (395) und gallensauren Salzen (380) von der Anwesenheit von Natriumionen abhängig.
Wie bei allen aktiv transportierten Substanzen, kommt es auch bei den Aminosäuren zu einer konkurrierenden Hemmung um das Transportsystem, d.h. die einzelnen Aminosäuren hemmen ihren aktiven Transport durch die Darmwand wechselseitig (351). Für den aktiven Transport der Aminosäuren sind die Amino- und Carboxylgruppen von Bedeutung (493). Die Resorptionsgeschwindigkeit ist für die einzelnen Aminosäuren ebenso wie für die verschiedenen Monosaccharide unterschiedlich groß (351).

D. Das Schicksal der Pankreasenzyme im Darm.

Die Pankreasenzyme unterliegen im Dünndarm einer raschen Inaktivierung. Die Geschwindigkeit der Inaktivierung ist für die einzelnen Enzyme verschieden. Lipase wird am schnellsten inaktiviert, dann folgen Chymotrypsin und Trypsin (371).
Während Borgström et al. (67) nur in den Faeces keimfreier Ratten große Mengen von Pankreasfermenten nachweisen konnten (was auf einen bakteriellen Abbau der Pankreasenzyme in der Darmlichtung hinweisen würde), nicht dagegen in den Faeces normaler Ratten, fanden

Pelot und Grossman (371) auch in den Faeces normaler Ratten regelmäßig Trypsin, Chymotrypsin und Lipase.

Trotz der raschen Inaktivierung der Pankreasenzyme im Dünndarm sind im distalen Dünndarm höhere Enzymmengen vorhanden als im oberen Dünndarm. Wahrscheinlich ist dieser überraschende Befund auf den Umstand zurückzuführen, daß der Transport von Darminhalt im oberen Dünndarm rascher erfolgt als im distalen Dünndarm, so daß es in den unteren Abschnitten des Dünndarmes zu einer Anhäufung der Pankreasfermente kommt (371).

Auch Borgström und seine Mitarbeiter beobachteten bei Versuchspersonen im distalen Dünndarm einen zweiten Konzentrationsanstieg der Pankreasenzyme (66).

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aberg,B., Blomm, W.L., and Hannson,E.: Acta physiol. scand. 52; (1961),188.
2. Adroundy,G.A., Blomm,W.L., and Wilhelmj,A.E.: Fed.Proc. 16; (1957),143.
3. Agren,G.: Über die pharmakodynamischen Wirkungen und chemischan Eigenschaften des Sekretins. Scand.Arch.Physiol. 7o;(1934),1o-87.
4. Agren,G., and Lagerlöf,H.: The biliary response in the secretin test. Acta med.scand. 92; (1937),359-366.
5. Ahrens,E.A., and Borgström,B.: Biochem.Probl. of Lipids. Butterw.Scient. Publications, London (1956),315.
6. Albo,R.J., Silen,W., Ruby,L., Hein,M.F, and Harper,H.A.: Studies on the mechanism of secretin on gastric secretion. Gastroenterology 48; (1965),784-9.
7. Alvarado,F., and Crane,R.K.: Phlorozin as a competive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine in vitro. Biochim.Biophys.Acta 56; (1962),17o.
8. Ammon,R., und Henning,U.: Dtsch.Ztschr.Verdaungskrkh. 16; (1956), 193-7.
9. Ammon,R., und Dirscherl,W.: Fermente-Hormone-Vitamine. Band I: Fermente. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 3. Aufl.(1959).
1o. Anderson,S., Elwin,C., and Uvnas,B.: The effect of exclusion of the antrum and duodenum, subsequent resection of the antrum, on the acid secretion in Pavlov pouch dogs. Gastroenterology 34; (1958),636-58.
11. Anderson,S.: Inhibitory effects of acid in antrum-duodenum on fasting gastric secretin in Pavlov and Heidenhain pouch dogs. Acta Physiol.Scand. 49; (196o),42-56.

12. Andersson,S.: Inhibitory effects of hydrochloric acid in antrum and duodenum on gastric secretory response to test meal in Pavlov and Heidenhain pouch dogs.
Acta physiol.scand. 49;(1960) 231-241.

13. Andersson,S.: Inhibitory effects of hydrochloric acid in antrum and duodenum on gastric secretory responses to insulin hypoglycemia in Pavlov pouch dogs.
Acta physiol.scand. 50; (1960),23-31.

14. Anderssin,S.: Inhibitory effects of hydrochloric acid in duodenum on gastrin stimulated gastric secretion in Heidenhain pouch dogs.
Acta scand.physiol. 50; (1960),105-112.

15. Andersson,S.: Inhibitory effects of hydrochloric acid in antrum and duodenum on histamine-stimulated gastric secretion in Pavlov and Heidenhain pouch dogs.
Acta physiol.scand.50;(1960),186-96.

16. Andersson,S., and Uvnas,B.: Inhibition of postprandial gastric secretion in Pavlov pouches by instillation of hydrochloric acid into the duodenal bulb.
Gastroenterology 41; (1961),486-90.

17. Andersson,S.: Inhibition of gastric secretion by duodenal acidification before and after sympathetic denervation of Heidenhain pouches.
Gastroenterology 45; (1963),752-5.

18. Andersson,S., Nilson,G., and Uvnas,B.: Inhibition of gastric secretion by acid in proximal and distal duodenal pouches.
Acta physiol.scand.65; (1965),191-2.

19. Andersson,S., and Grossman,M.I.: Profile of pH, pressure, and potential difference at gastroduodenal junction in man.
Gastroenterology 49; (1965),364-71.

20. Annis,D., and Hallenbeck,G.A.: Effect of excluding pancreatic juice from duodenum on secretory response of pancreas to a meal.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 77; (1951), 383.

21. Apperly,F.L.: Duodenal regurgiation and the control of the pylorus.
Brit.J.Exp.Path. 7; (1926), 111.

22. Arst,H.E., Manning,R.T., and Delp,M.: Serum leucine aminopeptidase activity: Findings in carcinoma of the pancreas pregnancy and other disorders.
Amer.J.med.Sci. 238; 598, 1959.

23. Ashworth,C.T., Stenbridge,V.A., and Sanders,E.:
Amer.J.Physiol. 198; 1326, (1960).

24. Ashworth,C.T., and Johnston, J.M.: The intestinal absorption of fatty acid: a biochemical and electron microscopy study.
J. Lipid Res. 4; 454 - 60. (1963).

25. Atkinson,M., and Henley, K.S.: Levels of intragastric and intraduodenal acidity.
Clin.Sci. 14; (1955), 1.

26. Auricchio,S., Rubino, A., Tosi,R., Semenza,G., Landolt,M., Kistler,H., and Prader,A.: Disaccharides activities in human intestinal mucosa.
Enzymol.biol.clin. (Basel) 3; (1963),193.

27. Babkin,B.P.: Secretory mechanism of the digestive glands.
2nd ed., New York: Paul B. Hoeber; (1950).

28. Baker,J.R.: Quart, J. Microscop.Sci. 84; (1942), 73.

29. Baker,J.R.: The absorption of lipoid by the intestinal epithelium of the mouse.
Quar.J.Micro.Sci-92; (1951), 79.

30. Baker,R.D., and Searle,G.W.: Bile salt absorption at various levels of rat small intestine.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 1o5; (196o), 521-23.

31. Barcena,J., Bravo,J.L., Baugh,C.M., Mountain,C.F. and Dragstedt,L.R.: Effects of total pancreatectomy on gastric secretion.
Surg.Forum 7: (1956), 380-382.

32. Baron,J.H., Perrier, C.V., Janowitz,H.D., and Dreiling, D.A.: Maximal alkaline (Bicarbonate) output of the dog pancreas. Amer.J.Physiol. 2o4; (1963), 251-256.

33. Barrnett,R.: Exptl.Cell.Res., Suppl. 7; (1959), 65.

34. Bartelheimer,H.; Die heutige Diagnostik der Krankheiten des exkretorischen Pankreas. In: E.Wildhirt,Fortschr.d.Gastroenterol., S. 50-105. Mü. Urban & Schwarzenberg.

35. Barton, P.G., and Glover, J.: A possible relationship between the specifity of the intestinal absorption of sterols and their capacity of form micelles with phospholipid. Biochem.J.84; (1962), 53-54.

36. Baugh,C.M., Bravo,J., and Dragstedt,L.R.: The pathogenesis of the Exalto-Mann-Williamson ulcer. II. Relation of the antrum to the hypersecretion of gastric juice in Mann-Williamson animals. Surgery 39; (1960), 330.

37. Bayliss,W.M. and Starling,E.H.: The mechanism of pancreatic secretion. J.Physiol. (London) 28; (1902), 325-353.

38. Bearden, J.H., and Johnston,J.M.: Phosphatidicacids as intermediates in fatty acid absorption. Arch.Biochem.Biophys. 90; (1960), 57.

39. Beck,I.T., Pinter,E.J., Solymar,J., Mckenna,R.D., and Ritchie,A.C.: The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis . II. The fate of pancreatic proteolytic enzymes in the course of acute pancreatitis. Gastroenterology 43; (1962), 60-70.

40. Benditt,E.P., Kirsner,J.B., and Rowley,D.A.: Failure of an enterogastrone preparation to inhibit gastric secretion and prevent ulceration in the rat. Gastroenterology 13; (1949), 330-5.

41. Benyo,G., Füsy,F., Görgö,P., u. Mitsanyl,A.: Die Wirkung der Duodenumansäuerung auf den Leberkreislauf. Med.Pharmacol.exp. 13; 317-24, (1965).

42. Bergström,S., Borgström,B., Carlsten,A., and Rottenberg,M.: Acta Chem.Scand. 4; (195o), 1142.

43. Bergström,S., Borgström,B., and Rottenberg,M.: Acta physiol. scand. 25; (1952), 120.
44. Bergström,S. and Borgström,B.: Progress in the Chemistry of fats and other lipids. London: Pergamon, (1955), Vol. 3, p. 351.
45. Bergström.S., Danielsson,H., and Samuelsson,B.: Formation and metabolism of bile acids. In: Lipid Metabolism, ed. by K.Bloch, New York (196o).
46. Bergström,S.: Metabolism of bile acids. Fed.Proc. 21 (suppl. 11); (1962), 28.
47. Bernhard,K., Ritzel,G. und Wagner, H.: Zur Beantwortung der Frage, ob Neutralfett gespalten oder ungespalten resorbiert wird. Helv.physiolpharm.acta. 10; (1952), 9.
48. Berhard,K., Wagner H., und Ritzel,G.: Versuche zur quantitativen Erfassung der bei der Resorption von Neutralfett eintretenden Spaltung. Helvet.chim.Acta 35; (1952), 1404.
49. Bertalanffy,F.D., and Nagy,K.P.: Mitotic Activity and renewal rate of the epithelial cells of human duodenum. Acta anat. (Basel) 45; (1961), 362-70.
50. Bihler,I., and Crane, R.K.: Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars. V. The influence of several cations and anions of the active transport of sugars, in vitro, by various preparations of hamster small intestine Biochem.Biophys.Acta. 59; (1962), 78.
51. Bihler, I., Hawkins,K.A., and Crane,R.K.: Studies on the mechanism of intestinal absorptionof surgars. VI. The specificity and other properties of Na ion-dependent entrance of surgars into intestinal tissue under anaerobic conditions, in vitro. Biochem.Biophys.Acta 59; 94 (1962).
52. Bircher,J., Mann,Ch.V.,Carlson,H.C., Code, Ch.F., and Rovelstad,R.A.: Intraluminal and juxtamucosal duodenal pH. Gastroenterology 48; (1965), 472-7.

53. Blair,D.G.R., and Tuba,J.: Rat intestinal sucrase. I. Intestinal distribution and reaction kinetics. Canad.J.Biochem.41; (1963),905-16.

54. Blair,E.L., Harper,A.A., and Reed,J.D.: Am assay technique for gastrin. J. Physiol. (London) 163;, (1962),47.

55. Blankenhorn,D.H., and Ahrens,E.H.,Jr.: J. Biol.Chem. 212; (1955),69.

56. Blasberg,G.,Edmunds,R.T. and Finby,N.: Effect of Cholecystokinin on the normal common duct after cholecystectomy. Surg.Forum 15;375-7,(1964).

57. Bloom,B.,Kiyasu,J.Y.,Reinhardt,W.O.,and Chaikoff,I.L.: Absorption of phosphorlipides,manner of transport from intestinal lumen to lacteals. Amer.J.Physiol.177; (1954),84-86.

58. Bloom,W.L., and Wilhelmi,A.E.: Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y,) 81; (1952),501.

59. Bollman,J.L.,and Mann,F.C.: Peptic ulcer in experimental obstructive jaundice. Arch.Surg. 24; (1932), 126-135.

60. Bone,F.C., Cassel,C., Ruffin,J.M.and Reeves,R.J.: Enterogastrone parenterally in the treatment of peptic ulcer: a controlled clinical study. Gastroenterology 17; (1951),35-38.

61. Borgström,B.: Acta Physiol.Scand,25; (1952),328.

62. Borgström,B.: On the mechanism of the hydrolysis of glycerides by pancreatic lipase. Acta chem. scand. 7; (1953),557.

63. Borgström,B.; Effect of taurocholic acid on the pH-activity curve of rat pancreatic lipase. Biochim.Biophys.Acta 13; (1954),149.

64. Borgström;B.: Biochem.Biophys. Acta 13; (1954),491.

65. Borgström,B., Tryding,M.,and Westöö,G.: On the extent of hydrolysis of triglycerids ester bonds in the lumen of the human small intestine during digestion. Acta physiol.scand.40; (1957) 241-247.

66. Borgström,B., Dahlqviest,A. Lundh,G., and Sjövall,J.: Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J. Clin.Invest.36; (1957),1521-36.

67. Borgström,B., Dahlqviest,A., Gustaffson,B.E., Lundh,G., and Malmquist,J.: Proc,Soc.Exptl.Biol.Med. 1o2; (1959),154.

68. Borgström,B., Dahlqvist,A., and Lundh,G.: On the site of absorption of fact the human small intestine. Gut 3; (1962), 315-7.

69. Borgström,B., Lundh,G. and Hofman,A.: The site of absorption of conjugated bile salts in man. Gastroenterology 45; (1963),229-238.

7o. Borgström,B.: Influence of Bile salt, pH, and time on the action of pancreatic lipase; physiological implications. J.Lipid Res. 5; (1964), 522-31.

71. Boyns,D.R., Jarrett,R.J., Keen,H.: Intestinal hormones and plasma insulin: an insulintropic action of secretin. Brit.med.J.2; (1967), 676.

72. Brackney,E.L.,Thal,A.P.,and Wangensteen,O.H, : Role of duodenum in the control of gastric secretion. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.88; (1955),3o2-3o6.

73. Bridgewater,A.B., Kuroyanagi,Y., Chiles,T.H.,and Necheles,H.: Secretin inactivating enzyme in liver. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 11o; (1962),852.

74. Bridgewater, A.B., Kuroyanagi,Y., Geisel,T., and Necheles,H.: Pankreozymin-Cholecystokinin injected by portal and systemic routes. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.112; (1963), 1o56-8.

75. Brindley,D.N., and Hübscher,G.: The intracellular distribution of the enzymes catalysing the the biosynthesis of glycerides in the intestinal mucosa. Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 1o6;(1965)495-5o9

76. Broek,Ten.: J.Biol.Chem-(Baltimore) 1o6; (1934),729.
77. Brown,J.C.m Harper,A.A. and Scratcherd,T.: The effect of the vagus on the rate of flow of secretin-stimulated pancreatic juice in the cat. J. Physiol.(London) 166;(1963),31.
78. Burstone,M.S., and Folk, J.E.: Histochemical demonstration of aminopeptidase. J. Histochem. Cytochem. 4; (1956), 217.
79. Carnot,P., et Chassevant,A.: Modifications subies, dans l'estomac et le duodenum par les solutions salines, suivant leur concentration moleculaire. Le reflexe regulateur du sphincter pylorique. C.R. Soc.Biol.,Paris 58; (19o5),173.
8o. Caroli,J., Plessier,J., and Plessier,B.: Arch.Mal.App. Dig. 49; (196o),1585.
81. Chey,W.Y., Shay,H. and O'Leary,D.K.: Absorption of fats and external pancreatic secretion. Gastroenterology 45; (1963), 196-2o2.
82. Christensen H.N., Feldman,B.H.,and Hastings,A.B.: Concentrative and reversible character of intestinal amino-acid-transport. Amer.J.Physiol.2o5; (1963), 255-6o.
83. Christodoulopoulos,J.B.,Jacobs,W.H.,and Klotz,A.P.: Amer.J.Physiol. 2o1; (1961), 1o2o-24.
84. Clark,B., and Hübscher,G.: Biosynthesis of glycerides in the mucosa of the small intestine. Nature 185; (196o) 35.
85. Clark,B., and Hübscher,G.: Biochem.Biophys.Acta 46;(1961), 470.
86. Clark,S.L.,Jr.: The ingestion of proteins and colloidal materials by columnar absorptive cells of the small intestine in suckling rats and mice. J.Biophys.Biochem.Cytol.5;(1959),41.
87. Code,C.F.: The inhibition of gastric secretion: a review. Pharmacol.Rev. 3; (1951), 59-1o6.

88. Code,C.F., and Watkinson,G.: Importance of vagal innervation in the regulatory effect of acid in the duodenum on gastric secretion of acid.
J. Physiol. 130; (1955),233-252.
89. Cohen,B.J.: Fat excretion in dogs lacking both bile and pancreatic juice.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 107; 40, (1961).
90. Coniglio,J.G., Anderson,C.E. and Robinson,C.S.: Proc. soc.Biol.Med.(N.Y.) 75; (1950),666.
91. Cornish,P.G., Silen,W., Eiseman,B., and Woods,L.P.: Further studies on the mechanism of gastric hypersecretion after portocaval shunts.
Surg.Forum 11; (1960),351-3.
92. Cox,H.T.: The dumping syndrome: an investigation and a cause. Lancet 2; (1961), 672.
93. Crane,R.K.: Intestinal absorption of sugars.
Physiol. Rev. 40; (1960), 789.
94. Crane,R.K. and Mandelstam,P.: The active transport of sugars by various preparations of hamster intestine. Biochim.Biophys.Acta 45; (1960), 460.
95. Crane,R.K.: Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars.
Fed.Proc.21; 891 (1962).
96. Csaky,T.Z., and Thale,M.: Effect of ionic enviroment on intestinal sugar transport.
J. Physiol. (london) 151; (1960), 59.
97. Csaky,T,Z.: Significance of sodium ions in active intestinal transport of nonelectrolytes.
Amer.J.Physiol. 201; (1961),999.
98. Csaky,T.Z.: Effect of cardiac glycosides on the active biological transport of non-electrolytes.
Biochem. Pharmacol. 8; (1961),38.
99. Csaky,T.Z., Hartzog,H.G., and Fernald,G.W.: Effect of digitalis on active intestinal sugar transport.
Amer. J. Physiol. 200; (1961), 459.

1oo. Dahlqvist,A.: The location of carbohydrases in the digestive tract of the pig.
Biochem.J.78; (1961,282.

1o1. Dahlqvist,A., and Borgström,B.: Digestion and absorption of disaccharides in man.
Biochem.J.81;(1961),411.

1o2. Dahlqvist,A.: Specificaity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance.
J.clin.Invest.41; (1962),463.

1o3. Dahlqvist,A., and Thomson,D.L.: The digestion and absorption of sucrose by the intact rat.
J. Physiol. (London) 167; (1963),193-2o9.

1o4. Dahlqvist,A.: Rat intestinal dextransase.
Biochem.J. 86; 72-6, (1963).

1o5. Danielsson,H.: Influence of bile acids on digestion and absorption of lipids.
Amer. J.Clin.Nutr. 12; (1963),214-9.

1o6. Dasher,G.F.: Science 116; (1952), 66o.

1o7. Davie,E.W., and Neurath,H.: Biochim. Biophys.Acta 11;(1953 442,

1o8. Davie,E.W., and Neurath,H.: J. biolCh. 212; (1955),515.

1o9. Dawson,A.M., and Isselbacher,K.J.: The esterfication of palmitate-1-C^{14} by homogenates of intestinal mucosa.
J. Clin. Invest. 39; (196o),15o.

11o. Dawson,A.M., and Isselbacher,K.J.: Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations on the role of bile salts.
J. clin. Invest. 39; (196o), 73o.

111. Dawson,I. and Pryse-Davies,J.: The distribution of certain enzymes stystems in the normal human gastrointestinal tract.
Gastroenterology 44; (1963), 745-6o.

112. Day,J.J., and Webster, D.R.: The autoregulation of the gastric secretion.
Am.J.Digest.Dis. 2; (1935), 527.

113. Day,J.J., and Komarow,S.A.: Glucose and gastric secretion.
Amer.J.Digest.Diseas.6;(1939),169-175.
114. Delezennne,C.: Soc. de Biol., Paris, 54; (19o2),283.
115. Demling,L. und Ottenjann,R.: Die H^+-Ionenkonzentration im Duodenum und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 41; (1963), 1166-7.
116. Demling,L.: Über die Durchblutung der Leber.
Dtsch. Med. Wschr. 88; (1963), 847.
117. Desnuelle,P.: Bull. Soc.Chim.Biol.33; (1951),9o9.
118. Desnuelle,P.: Advan. Enzymol.23; (1961),15o.
119. Deuel,H.J. jr., Hallman,L., and Leohard,A.:
J.Nutr. 2o ;(194o), 215.
12o. Dragstedt,L.R.: Pathogenisis of gastroduodenal ulcer.
Arch.Surg. 44; (1942), 438-451.
121. Dragstedt, L.R.: Concept of etiology of gastric and duodenal ulcers: Caldwell lecture 1955.
Amer. Roentgen 75; (1956),219.
122. Dragstedt,L.R.: The physiology of the gastric antrum.
Arch.Surg. 75; (1957), 552-557.
123. Dragstedt,L.R.,Johnson,A.N.jr., Singer,E.R., and Oberhelman,H.A.jr.: The effect of vagotomy on the intestinal phase of gastric secretion.
Surg.Forum 11; 336-338, (196o).
124. Drapanas,T., and Pollack,E.L.: The effect of serotoni and serotonin precursor on pancreatic secretion in the dog.
Surgery 48; (196o),854.
125. Drapanas,T., McDonald,J.C., and Stewart,J.D.: Serotonin release following instillation of hypertonic glucose into the proximal intestine.
Ann, Surg. 156; (1962),528.

126. Drube,H.C. und Büttner,H.: Gaschromatographische Untersuchungen des Stuhlfettes beim Gesunden und bei Kranken mit einer Steatorrhoe.
Klin.Wschr. 15; (1963),749-751.

127. DuVal,M.K.,jr., and Price,W.E.: The mechanism of antral regulation of gastric secretion: continuous cross-circulation.
Ann.Surg.152; (196o),41o-415.

128. DuVal,M.K.,jr., and Price,W.E.: Mechanism of antral regulation of gastric secretion discontinuous cross-circulation.
Ann.Surg. 153; (1961), 581-584.

129. DuVal,M.K.,jr., Fagelle,R.M.,and Price,W.E.: The mechanism of antral regulation of gastric secretion: antral pouch-studies.
Surgery 49; (1961), 569-572.

13o. Elman,R., and Hartmann,A.F.: Spontaneous peptic ulcers of duodenum after continued loss of total pancreatic juice.
Arch. Surg. 23; (1931), 1o3o-1o4o.

131. Elliot,D.W., Williams,R.D., and Zollinger,R.M.:
Ann.Surg. 146, (1957),669.

132. Elliot,D.W., Passaro,E., Jr.,and Elliot,W.S.: Fluid balance in peptic ulceration induced by pancreatic fistulas.
Surg. Forum 11; (196o), 332-334.

133. Elliott,D.W., Taft,D.A., Passaro,E., and Zollinger,R.M.: Pancreatic influences on gastric secretions.
Surg. 5o; (1961), 126-133.

134. Elmslie, R.: The effect of bile on the activation of trypsinogen and the activity of trypsin in pancreatic juice.
Brit.J.Surg. 52; 465-7o, (1965).

135- Emas,S., and Fyrö,B.: Antral gastrin activity in duodenal and gastric ulcers.
Gastroenterology 46; (1964),1-7.

136. Emmelin,N.: Acta physiol.scand.3; (1941),91.

137. Epstein,B., Shapiro,B.: Nature, London,18o;(1957),387.

138.Ewald, C.A. und Boas,J.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung.
Virch.Arch.Path.Anat.1o4; (1886)271.

139. Farrell,J.E.,and Ivy,A.C.: Studies on the motility of the transplanted gastric pouch.
Amer.J.Physiol 76; (1926) 227.

14o. Fauley,G.B., and Ivy,A.C.: Effect of exclusion of pancreatic juice on gastric digestion.
Amer.J.Physiol 89; (1929),428-437.

141. Feldberg,W., and Smith,A.N.: Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxy-tryptamine.
Brit.J.Pharm.8; (1953), 4o6.

142. Feldberg,W.: In Ciba Foundation Symposium on histamine.
Ed. by G.E.E., Wolstenholme and C,M.O'Connor,
London. (1956),4.

143. Fenge,T.P.Hou,H.C., and Lim,R.K.S.: On the mechanism of gastric secretion by fat.
Chin.J.Physiol 3; (1929) 371.

144. Ferguson,D.J.: Studies on gastrin from human stomachs.
Surg. Forum 84; (195o), 1951-52.

145. Fernandes,J., van de Kramer,J.H., and Weijers,H.A.: Differences in absorption of the various fatty acids studied in children with steatorrhea. J.Clin.Invest. 41; (1962),488.

146. Fields,M., and Duthie,H.L.: Effect of vagotomy on intraluminal digestion of fat in man.
Gut 6; (1965), 3o1-31o.

147. Fischer,E.H., and Stein,E.A.: The enzymes. 2nd ed. by Boyer, P.D., Lardy,H., and Myrbäck,K.
New York and London: Academic Press Inc.

148. Foerster,D.W., and DuVal,M.K.jr.,: Gastric secretion and antrum pH: a correlation using in situ measurements.
Surg. Form 12; (1962), 27o-271.

149. Fordtran,J.S., Clodi,P.H., Soergel,K.H., and Ingelfinger, F.J.: Sugar absorption tests, with special reference to 3-o-methyl-d-glucose and d-xylose.
Ann. intern. Med. 57; (1962), 883.

15o. Forell,M.M., und Stahlheber,H.: Über die Wirkung von Sekretin und Pankreozymin auf die exkretorische Pankreasfunktion und ihre diagnostische Anwendungsmöglichkeit.
Klin. Wschr. 14; (1964),675.

151. Forell,M.M. und Stahlheber,H.: Über die Ausscheidung des Trypsininhibitors im menschlichen Pankreassekret und Duodenalsaft.
Klin. Wschr. 42; (1964) 321.

152. Forell,M.M., Stahlheber,H. und Fritz,H.: Galle als Reiz der Enyzmsekretion des Pankreas.
Dtsch. Med. Wschr. 90; (1965) 1128-32.

153. Forell,M.M., Stahlheber,H., und Fritz H.: Zur Frage der trypsinhemmenden Wirkung des Duodenalsaftes.
Klin. Wschr. 43; (1965),1oo7-1o.

154. Frada,J.: Boll.Soc,Ital.Sper.22; (1946),372.

155. Frazer, A.C., Schulman,J.H.,and Stewart,H.C.: Emulsification of fat in the intestine of the rat and its relationship to absorption.
J.Physiol. (London) 1o3; (1944), 3o6.

156. Frazer,A.C.: Physiol Rev. 26; (1946),1o3.

157. Frazer,A.C., Pover,W.F.R., and Sammons,H.G.: The absorption of fat from the intestine.
In: Proceedings of the international conference on Biological problems of lipids. Koninklijke vlaamse Academie voor Wetenschappen. Brussels (1953), 137.

158. Frazer, A.C.: Proc. III. Europ. Congress. Nat.Soc. Gastroenterol. (1953), 6o.

159. Frazer,A.C., Pover,W.F.R., Sammons,H.G., and Schneider,R.: Biochemical problems of lipids. Butterworths Scientific Publications. Londen (1956), 331-34o.

16o. Frazer,A.C.: Fat absorption and its disorders. Brit. med. Bull. 14; (1958), 212-22o.

161. Frölicher, E.: Die Resorption von Gallensäuren aus verschiedenen Dünndarmabschnitten. Biochem. Z. 283; (1935-36), 273-279.

162. Gallagher,N., Webb,J., and Dawson,A.M.: The absorption of C-14-oleic- acid and C-14-triolein in bile fistula rats. Clin. Sci. 29; (1965), 73-82.

163. Gallo,L.L., and Treadwell,C.R.: Localization of cholesterol esterase and cholesterol in mucosal fraction of rat small intestine. Prod.Soc.Exp.Biol.Med. (N.Y.) 114; (1963) 69-72.

164. Gelb,A.M., and Kessler,J.: Effect of fatty acid structure on esterification by the small intestine in vitro. Amer. J. Physiol. 2o4; (1963),821.

165. Gillespie,I.E., and Grossman,M.I.: Inhibitory effect of secretin and cholecystokinin on Heidenhain pouch responses to gastrin extract and histamine. Gut (Londen) 5; (1964), 342.

166. Gouws,F., and Harrison,R.C.: The influence of the vagus nerve on antral function. Canad.J.Surg. 1; (1958), 337-343.

167. Gray,M., and Ingelfinger,F.J.: Intestinal absorption of sucrose in man; the site of hydrolysis and absorption. J. Clin.Invest,44; (1965) 39o-398.

168. Gray, J.S., Bradley,W.B., and Ivy,A.C.: On the preparation and biological assay of enterogastrone.
Amer. J. Physiol 118; (1937), 463-476.

169. Green,M.N., Kwang-Chung T., Bressler,R., and Seligman,A.A.: The colorimetric determination of leucinamino-peptidase acitivty with l-leucyl-beta-naphtylamidehydrochlorid.
Arch. Biochem. 57; (1955) 458-474.

17o. Greenlee,H.B., Longhi, E.H., Guerrero,J.D.,Nelson, T.S., Elbedri, A.L., and Dragstedt,L.R.: Inhibitory effect of pancreatic secretin on gastric secretion.
Amer.J.Physiol 19o; (1957),396-4o2.

171. Greenlee,H.B., Nelsen,T.S., and Dragstedt, L.R.: The effect of pancreatic fistula on gastric secretion.
Arch.Surg.79; (1959),1oo4-1oo8.

172. Greenlee,H.B., Nelsen,T.S., and Dragstedt,L.R.: Studies on relation of pancreas to gastric secretion.
Surg. Forum 1o; (196o), 161.

173. Greenlee,H.B., Johnson,A.N.,jr., Nelsen,T.S., and Dragstedt,L.R.: Total pancreatic duct ligation: Effect of gastric secretion.
Arch.Surg. 83; (1961),872.

174. Gregory,R.A., and Ivy,A.C.: The humoral stimulation of gastric secretiom.
Quart.J.Exp.Physiol. 31; (1941),111.

175. Gregory,R.A.: Motor and secretory inhibition of duodenal origin in transplanted gastric pouches.
J. Physiol. 132; (1956), 67-68.

176. Gregory,R.A., and Tracy,H.J.: Secretory responses to denervated gastric pouches.
Amer. J.Digest.Dis. 5; (196o),3o8.

177. Gregory,R.A.: Symposium on gastric secretion.
Gastroenterology 39; (196o),827.
178. Gregory,R.A.: Secretory Mechanism of the gastro-intestinal tract. Edward Arnold Publishers, Ltd., London, (1962).
179. Gregory, R.A.: Secretory mechanism of the digestive tract.
Ann.Rev.Physiol.27; 395-414,(1965).
18o. Grenn,N.M., and Work,E.: Biochem. J. 54; (1953),257.
181. Griffen,W.O., Jr., Nicoloff,D.M., Stone,N.H., Castenada,A., and Wangensteen,O.H.: The duodenum and the intestinal phase of gastric secretion.
Surg. Forum 12; (1961),3o1-3.
182. Griffith,W.J.: The duodenum and the automatic control of gastric acidity.
J. Physiol 87; (1936), 34-4o.
183. Groen,J.: The absorption of hexoses from the upper part of the small intestine in man.
J. clin. Invest. 16; (1937),245.
184. Grossman,M.I., Janowitz, H.D., Ralston,H. and Kim,K.S.: The effect of secretin on bile formation in man.
Gastroenterology 12; (1949),133-138.
185. Grossman,M.I.: Experimental pancreatitis. Recent Contributions.
J. Amer.med.Ass. 169; (1959),1567-7o.
187. Grossman,M.I.: Nervous and hormonal regulation of pancreatic secretion. Ciba Foundation Symposium on exocrine pancreas: Normal and abnormal functions.
A.V.S. de Reuch and M.P. Cameron (eds.), Boston; (1961), 2o8-22o.

188. Gryboski,J.D., Thayer,W.R.,jr., Gryboski,W.A., Gabrielson,I.W., and Spiro,H.M.: A defect in disaccharide metabolism after gastrojejunostomy. New Engl. J.Med. 268; (1963),78.

189. Gryboski,W.A., and Menguy,R.: Effects of secretin on gastric secretion. Amer.J.Dig., N.S., 9; (1964),87-91.

19o. Gustaffson,B.E., Norman,A., and Sjövall.J.: Influence of E. coli infection on turnover and metabolism of cholic acid in germfree rats. Arch.Biochem.91;(196o),93.

191. Haddy,F.J.: Serotonin and th vascular system. Angiology 2; (196o), 21.

192. Hansky,J., Tiscornia,O.M., Dreiling,D.A., and Janowitz,H.D.: The relationship between the maximal secretory output and the weight of the pancreas in the dog. Prod.Soc.Exp.Biol.Med. 114; (1963),654-56.

193. Hansky,J.,Tiscornia,O.M.,Dreiling,D.A.,and Janowitz,H.D. Maximal secretory capacity of the canine pancreas in response to pancreozymin and secretin. Amer,J.Physiol 2o6; (1964),351).

194. Harper,A.A.: Physiologic factors regulating pancreatic secretion. Gastroenterology 36; (1959), 386-391.

195. Harper,A.A., Kidd,C., and Scratcherd,T.: Vasovagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastrotestinal motility. Amer.J.Physiol.148; (1959),417-436.

196. Harper,A.A., Blair,E.L.,and Reed,J.D.: The assay and distribution of gastrin. International Congress of Physiological Sciences. 22nd.Leiden (1962). Experpta Med. Foundation,Amsterdam (1962).

197. Harris,S.C., Grossman,M.I.,and Ivy,A.C.: The role of the vagus nerves in the inhibition of gastric motility by fat and by intestinal and urinary extracts. Amer.J.Physiol.148;(1947),338.

198. Harrison,H.E., and Harrison,H.C.: Sodium, potassium, and intestinal transport of glucose, L-tyrosine, phosphate, and calcium. Amer.J.Physiol.2o5; (1963)1o7.

199. Hartley,G.S.: Aqueous solutions of paraffin chain salts. Actualites sci.industr. no. 387;(1936).

2oo. Hartzell,H.M., Grindlay,J.H.,Priestley,J.T,and Bollmann,J.L.: Changes in duodenal pH after exclusion of pancreatic secretions in dogs. Arch.Surg.(Chicago) 85; (1962) 142-51.

2o1. Hashim,S.A., Roholt,H.B., and Van Itallie,T.B.: Pancreatogenous steatorrhea treated with medium chain triglyceride. Clin.Res.1o; (1962),394.

2o2. Haverback,B.J.: Trypsin,Trypsinogen, and Trypsin-Inhibitor in human pancreatic juices (Mechanism for pancreatitis associated with hyperparathyroidism). Amer,J.Med.29; (196o), 424-433.

2o3. Haverback,B.J.: Exocrine function of the pancreas. Jama 193; (1965), 279-83.

2o4. Heath,T.J., and Morris,B.: The role of bile and pancreatic juice in the absorption on fat in ewes and lambs. Brit.J.Nutr.17; (1963), 465-74.

2o5. Heersma,J.R., and Annegers,J.H.: Amer.J.Physiol. 153; (1948),143.

2o6. Hein,M.F., Silen,W., and Harper,H.A.: Studies on the mechanism of gastric hypersecretion following complete ligation of the pancreatic ducts. Surg.Forum 13; (1962),294-296.

2o7. Henning,N., Schön,H., und Pickl,H.P.: Untersuchungen über die Fettresorption beim Menschen. II. Mitteilung. Med. Klin. 57; (1962),213o-4.

2o8. Hendrix,T.R., Atkinson,M.,Clifton,J.A., and Ingelfinger, F.J.: The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in man. Amer.J.Med. 23; (1957),886.

2o9. Hewitt,W.: Quart.J. Microscop.Sci.95; (1954),153.

21o. Hinshaw,D.B., Joergenson,E.J.,Davis,H.A., and Stafford,C.E.: Peripheral blood flow and blood volume studies in the dumping syndrome. Arch.Surg.74; (1957),686.

211. Hoerner,M.T.: Peptic ulcer following loss of pancreatic secretions through a fistula; an experimental study. Amer,J.Dig.Dis.2; (1935),3o2-3o5.

212. Hofmann,A.F., and Borgström,B.: Physico-chemical state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption. Fed.Proc.21; (1962),43-5o.

213. Hofman,A.F., and Borgström,B.: Biochim.Biophys.Acta 7o; (1963),317.

214. Hogben,C.A.M.: Ann,Rev.Physiol.22; (196o),381.

215. Holt,P.R., Haessler,H.A. and Isselbacher,K.J.: Effects of bile salts on glucose metabolism by slices of hamster small intestine. J.Clin.Invest.42;(1963),777-86.

216. Holt,P.R.,Haessler,H.A.,and Isselbacher,K.J.: Effect of lipid absorption on glucose metabolism by slices of hamster small intestine. Amer.J.Physiol. 2o8; (1965),324-8.

217. Hoppe-Seyler/Thierfelder.: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 1o.Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York. (1966).

218. Howat,H.T., and Schofield,B.: The effect of urogastrone, enterogastrone and mepyramine maleate on gastric and pancreatic secretion.
J. Physiol. 123; (1954),1-15.

219. Humphreys,J., Grindlay,J.H.,and Bollman,J.L.: Duodenal acidity and experimental peptic ulceration. Gastroenterology 38; (196o) 374-385.

22o. Hunt,J.N., and Pathak,J.D.: The osmotic effects of some simple molecules and ions on gastric emptying.
J.Physiol. 154; (196o),254.

221. Hunt,J.N.: The osmotic control of gastric emptying.
Gastroenterology 41; (1961),49.

222. Hunt,J.N.: The duodenal regulation of gastric emptying.
Gastroenterology 45; (1963), 149-156.

223. Iber,F.L., Hardoon,E., and Sangree,M.H.: Use of eight and ten carbon fatty acids as neutral fat in the management of steatorrhea.
Clin.Res. 11; (1963),185.

224. Irwin,M.H., Weber,J., and Steenbock,H.: J.Nutr.12;(193€ 365.

225. Irvine,W.T., Duthie,H.L., and Waton,N.G.: Urinary output of free histamine after a meat meal.
Lancet 1; (1959), 1o61.

226. Isaac,F., Ottoman,R.E. and Weinberg,J.A.: Roentgen studies of the upper gastro-intestinal tract in vagotomy.
Amer.J.Roetgenol. 63; (195o),66.

227. Isaksson.B.: Acta Soc.med.upsalien 59; (1953),296.

228. Isselbacher,K.J., and Senior,J.R.: The intestinal absorption of carbohydrate and fat.
Gastroenterology 46; (1964), 287-98.

229. Isselbacher,K.J.: Metabolism and transport of lipid by intestinal mucosa (symposium). Fed.Proc. 24; (1965),16-22.

23o. Ivy,A.C., and McIlvain,G.B.: The excitation of gastric secretion by application of substances to the duodenal and jejunal mucosa. Amer.J.Physiol.67; (1923), 124.

231. Ivy,A.C., Lim,R.K.S., and McCarthy,J.E.: Contributions to the study of gastric secretion. The intestinal phase of gastric secretion. Quart.J.exp.physiol 15; 55-68 (1925).

232. Ivy,A.C. and Oldberg,E.: Hormons mechanism for gall-bladder contraction and evacuation. Amer.J.Physiol.86; (1928),599.

233. Ivy,A.C.: The mechanism of gastric secretion. Surgery 1o; (1941),861.

234. Ivy,A.C., Littman,A., and Grossman,M.L.: Recurrence of peptic ulcer in man as affected by treatment with an enterogastrone preparation. Gastroenterology 12; (1949),735-747.

235. Jasmin,G., and Bois,P.: Effect of various agents on the development of kidney infarcts in rats treated with serotonin. Lab. Invest. 9; (196o),5o3.

236. Johnson,A.N.,jr., Oberhelman,H.A.,jr., Eigenbrodt,E., and Mason,G.R.: Mechanism of antrum acid inhibition. Surg. Forum 12; (1961), 272-274.

237. Johnson,L.P., and Jesseph,J.E.: Evidence for a humoral etiology of the dumping syndrome. Surg. Forum 12; (1961),216.

238. Johnson.L.P., Sloop,R.D.,andJesseph,J.E.: Plethysmographic evidence supporting the concept of a humoral etiology of the experimental dumping syndrome. J. Surg. Res. 2; (1962),241.

239. Johnson,L.P., Sloop,R.D., and Jesseph,J.E.: Treatment of "dumping" with serotonin antagonists. J.A,M.A. 18o; (1962),493.

24o. Johnson,L.P., Sloop,R.D., Harkins,H.N.,and Jesseph,J.E.: Serotonin antagonists in experimental and clinical "dumping". Ann.Surg. 156; (1962),537.

241. Johnson,L.P.,Sloop,R.D., and Jesseph,J.E.: Serotonin, duodenal hypermolarity and the enterogastrone concept of gastric motor inhibition. Rev.Surg.(Phila). 2o; (1963), 91-94.

242. Johnson,L.P., and Magee,D.F.: Cholecystokinin-pancreozymin extracts and gastric motor inhibition. Surg. Gynec.Obstet. 121; (1965) 557-62.

243. Johnston,C.G., and Nakayama,F.: Arch. Surg. (Chicago) 75; (1957) 436.

244. Johnston,D., and Duthie,H.L.: Effect of acid in the histamine stimulated gastric secretion in man. Gut 5; (1964), 573-8o.

245. Johnston,D., and Duthie,H.L.: Inhibition of gastrin secretion in the human stomach. Effect of acid in the duodenum. Lancet 2; (1965), 1o32-6.

246. Johnston,J.M.: J. Biol.Chem.234; (1959),1o65.

247. Johnston,J.M., and Bearden,J.H.: Intestinal phosphadiate-phosphatase. Biochim.Biophys.Acta 56; (1962), 365.

248. Johnston,J.M., and Borgström,B.: The intestinal absorption and metabolism of micellar solutions of lipids. Biochim.biophys.Acta (Amst.)84; (1964) 412-23.

249. Jones,T.W., and Harkins,H.N.: The mechanism of inhibition of gastric acid secretion by the duodenum. Gastroenterology 37; (1959),81-86.

25o. Jonson,G., Sundman,L., and Thulin,L.: The influence of chemically pure secretin on hepatic bile output.
Acta physiol scand.62; (1964), 287-9o.

251. Jordan,P.H.,jr., and Peterson,N.D.: Effects of secretin upon gastric secretion.
Ann.Surg. 156; (1962), 914-923.

252. Jordan,P.H.., de la Rosa,C.: The regulatory effect of the pyloric gland area of the stomach on the intestinal phase of gastric secretion.
Surg. 56; (1964), 121-34.

253. Jordan,P.H., de la Rosa, C.: Inhibition of gastric secretion by duodenal mucosal extracts.
Ann.surg.16o; (1964), 978-85.

254. Jorpes,E., Mutt,V., Tomensius,J. and Backlund,V.: Cholecystokinin in roentgenologic examination of the biliary tract.
Roentgen-B. 11; (1958),145.

255. Jorpes,J.E., and Mutt,V.: "Gastrointestinal Hormones secretin and cholecystokinin: Exocrine pancreas". Ciba Foundation Symposium on exocrine pancreas: Normal and abnormal functions.
A.V.S. De Reuck and M.P.Cameron (eds.), Boston; (1961), 15o-164.

256. Kapsinow.R.: The experimental production of duodenal ulcer by exclusion of bile from the intestine.
Ann.Surg.83; (1926),614-7.

257. Karlson,P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg-Thieme Verlag - Stuttgart. (1961).

258. Kassel,B., and Laskowski,M.: J. biol.Chem. 219; (1956) 2o3.

259. Kaulbersz, J., Patterson,T.L., and Sandweiss,D.J.: Effect on gastric secretion of entero-gastrone from normal and from hypo-physectomized dogs.
Gastroenterology 42; (1962), 169 - 17o.

26o. Kaulbersz,J. and Konturek,S.: Comparison of entero-gastrone extracts derived from various sections of the intestine.
Gastroenterology 43; (1962),457-61.

261. Kearney,R.W., Comfort,M.W., and Osterberg,A.E.: Hydrogen-ion concentration of duodenal contents under fasting conditions and in normal persons and in patients with duodenal ulcer: a comparartive study.
J.Clin.Invest. 2o; (1941), 221-227.

262. Kelly,K.A., Nyhus,L.M., and Harkins, H.N.: The vagal nerve and the intestinal phase of gastric secretion.
Gastroenterology 46; (1964),163-166.

263. Kennedy,E.P.: Metabolism of lipides.
Ann.Rev.Biochem.26; (1957),119.

264. Kennedy,J.A., and Hallenbeck,G.A.: The pancreas and gastric secretion: failure of pancreatectomy to prevent inhibition of gastric secretion by secretin.
Gut 4; (1963),58-6o.

265. Kern,F., jr., and Borgström,B.: Quantitative study of the triglyzeride synthesis by hamster intestinal mucosa.
Biochim.biophys.Acta (Amst.) 98; (1965),52o-31

266. Khigine,P.: Activite secretoire de l'estomac du chien.
Arch.Sci.Biol. 3; (1894/5),462.

267. Kinter,W.B.: Proc. 12th Ann. Conf. Nephrotic syndrome, edited by J. Metcoff, s. 59.
New York National Kidney Disease Foundation (1961).

268. Kirsner,J.B., Levin,E., and Palmer,W.L.: Effect of dialyzed enterogastrone upon 12 hour nocturnal gastric secretion in man.
Proc. Soc.Exp.Biol.Med.7o; (1949),685.

269. Klaus,D.: Aminopeptidasen im menschlichen Organismus.
Ärztl. Forsch. 15; (1961),548.

27o. Klaus,D.: Aminopeptidasen im menschlichen Organismus.
Ärztl. Forsch. 16; (1962), (I)9, (I) 18.

271. Knightly,J.J., Vanamee,P., and Lawrence,W., jr.: The effect of intraduodenal hypertonic glucose on biliary and pancreatic secretion.
Surg. Forum 11; (1960),371.

272. Knoebel,L.K.: The gastrointestianl digestion of fat in dogs fed triglycerides, partial glycerides and free fatty acids.
J.Nutr. 68; (1959),393-4o3.

273. Knoebel,L.K., and Ryan,J.M.: Digestion and mucosal absorption of fat in normal and bile-deficient dogs.
Amer.J.Physiol. 2o4; (1963),5o9-14.

274. Kokas,E., und Ludany,G.: Die hormonale Regelung der Darmzottenbewegung.
Pflüg. Arch. ges. Physiol.232,(1933),293-8.

275. Kokas,E., and Johnston,C.L..,jr.: Influence of definded villikinin of motility of intestinal villi.
Amer.J.Physiol. 2o8; (1965), 1196-2o2.

276. Konturek,S., Grossmann,M.J.: Localization of the mechanism for inhibition of gastric secretion by acid in intestine.
Gastroenterology 49; (1965),74-78.

277. Kosaka,T., and Lim,R.K.S.: Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 27; (193o),89o.

278. Kosaka,T., Lim,R.K.S., Ling,S.M., and Lui,A.C.: On the mechanism of inhibition of gastric secretion by fat: a gastric-inhibitory agent obtained from the intestinal mucosa.
Chines J. Physiol. 7; (1933),5.

279. Kosaka,T., and Lim,R.K.S.: On the mechanism of inhibition of gastric motility by fat. An inhibitory agent from the intestinal mucosa.
ChineseJ. Physiol. 6; (1932), 1o7-126.

28o. Kremen,A., Linner,J.H., and Nelson,C.H.: Ann.Surg. 14o; (1954),439.

281. Krentz,K.: Untersuchungen über das morphologische und sekretorische Verhalten der Corpusschleimhaut des Magens beim ulcus duodeni.
Gastroenterologia 1o2; (1964), 339-54.

282. Kunitz,M., and Northrop,J.P.: J. Gen.Physiol. 18; (1935), 433.

283. Kunitz,M., and Northrop,J.H.: Isolation from beef pancreas of crystalline Trypsinogen, Trypsin, Trypsin-Inhibitor and Inhibitor-Trypsin Compound.
J. Gen. Physiol. 19; (1936),991-1oo7.

284. Kunitz,M.: J. Gen. Physiol 21, (1938), 6o1.

285. La Barre,J., et Ledrut,J.: Arch. int. physiol. 4o; (1934/5), 2o9.

286. Lack,L., and Weiner,I.M.: In vitro absorption of bile salts by small intestine of rats and guinea pigs.
Amer.J.Physiol 2oo; (1961), 313.

287. Lack,L., and Weiner,I.M.: Intestinal absorption of bile salts and some biological implications.
Fed. Proc.22; (1963), 1334-8.

288. Lagerlöf,H.O.: Pancreatic function and pancreatic disease, studied by means of secretion.
Acta Med. Scand., Suppl. 128; (1942),1-289.

289. Lagerlöf.H.O., Ek,S.K., and Nyberg,A.: The duodenal secretion in man as a function of secretin dose and secretin inactivation.
Gastroenterology 43; (1962), 174-8o.

29o. Landau,B.R., and Wilson, T.H.: The role of phosphorylation in glucose absorption from the intestine of the golden hamster.
J. Biol. Chem. 234; (1959),749.

291. Landor,J.H., and Adams,L.A.: Pancreatic duct ligation and gastric secretion.
Surg. Forum 13; (1962), 292-294.

292. Landor,J.H.: The effect of extragastric vagotomy on Heidenhain-pouch secretion in dogs.
Amer.J.Dig.Dis. 9; (1964),256-262.

293. Lawrence,A.S.C. and Stenson,R.: Proc. 2nd int. Congr. Surface Activity: Gas/Liquid and Liqid/Liquid Interface, p. 388. Butterworths Scient. Publications, London (1957).

294. Lawrence,A.S.C.: Surface Activity and Detergency. Ed. by K. Durham, London (1961), 158-192.

295. Laws, B.M., and Moore,J.H.: The lipase and esterase activities of the pancreas and small intestine of the chick. Biochem. J. 87; (1963), 632-8.

296. Laskowski,M.,jr., Mars,P.H., and Laskowski,M.: J. biol.Chem. 198; (1952),745.

297. Lazar,D.: Über das Problem der Lebercirrhosen nach Magenresektion. Orv.Hetilap. 1o5; (1964), 585.

298. Leblond,C.P., and Stevens,C.E.: The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. Anat. Rec. 1oo; 357-78,(1948).

299. Leconte,P.: Fonctions gastro-intestinales. Etude physiologique. Cellule 17; (19oo), 283-321.

3oo. Leuthardt,F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie. Walter de Gruyter & Co. Berlin (1957).

3o1. Lim,R.K.S., Ivy,A.C., and McCarthy,J.E.: Contributions to the physiology of gastric secretion. I. Gastric secretion by local (mechanical and chemical stimulation. Quart. J. Exper.Physiol.15; (1925),13-53.

3o2. Long,J.F.; and Brooks,F.P.: Realtion between inhibition of gastric secretion and absorption of fatty acid: Amer. J. Physiol. 2o9; (1965),447-51.

3o3. Ludany,G.: Villikinin im menschlichen Darm. Klin. Wschr. 14; (1935), 123-4.

3o4. Ludany,G., und Obal,F.: Über die durch intraduodenale Salzsäureeinführung zustandekommende Milzkontraktion. Magyar. Orv.Arch.44; (1943),469.

3o5. Ludany,G., Gati,T., Gelencser,F., und Hideg,J.:
Duodenumsäuerung und reflektorische Selbststeuerung des Blutdruckes.
Pflügers Arch. ges.Physiol.27o; (196o),489.

3o6. Ludany,G., Gati,T., Rausch,J. und Hideg,J.:
Arch. int. Pharmacodyn. 127; (196o),4o2.

3o7. Ludany,G.: Die durch Duodenumsäuerung hervorgerufene Regulation und ihre Beziehungen zum "Dumping-Syndrom".
Med. Klin. 57; (1962) 85o-3.

3o8. Lukomskaya,I.S., and Rosenfeld,E.L.: Biokhemiya 23; (1958), 261.

3o9. Lundsgaard,E.: Die Wirkung von Phlorrhizin auf die Glucoseresorption.
Biochem.Z. 264; (1933),221.

31o. Lundsgaard,E.: Effect of Phlorrhizin on the isolated kidney and isolated liver.
Skand. Arch. Physiol. 72; (1935), 265.

311. Machella,T.E.: The mechanism of the post-gastrectoy "dumping" syndrome.
Trans.Amer.Clin.Climat.Ass.6o; (1948),1.

312. Mäkelä,T.E., Hakkila,J., and Siurala,M.: The effect of Triolein and Oleic acid upon the absorption of labeled triolein-J-131 and Oleic acid-J-131 in rat.
Ann.Med.Exp.Fenn.4o; (1962), 231-4o.

313. Margolus,B.D., and Harrison,R.C.: Inhibition of the intestinal phase of gastric secretion by antral inhibitor substance.
Surg. Forum 7; (1956), 36o-2.

314. Mason,G.R., Eigenbrodt,E.H., Oberhelman,H.A.,jr., and Nelsen,T.S.: The effect of pancreatic inflammation on gastric secretion.
Surg. Forum 13; (1962), 297-8.

315. Matthews,J., and Smyth,D.H.: Two-stage transfer of glucose by the intestine.
J. Physiol. 154; (196o),63.

316. Mattson,F.H., Benedict,J.H., Martin,J.B., and Beck,L.W.: J. Nutr. 48; (1952), 335.

317. Mattson,F.H., and Volpenhein,R.A.: J. Lipid Res. 3; (1962),281.

318. Mattson,F.H., and Volpenhein,R.A.: Rearrangement of glyceride fatty acids during digestion and absorption. J. Biol. Chem. 237 (1962),53.

319. McBrain,J.W., Merill,R.C., and Vinograd,J.R.: J. Amer. Soc. 63; (1941), 67o.

32o. McDougal,D.B.,Jr., Little,K.D., and Crane,R.K.: Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars. IV. Localization of galactose concentrations within the intestinal wall during active transport, in vitro. Biochim. Biophys. Acta 45; (196o), 483.

321. McGeachin,R.L., and Ford,N.J., j,.: Amer.J.Physiol 196; (1959),972.

322. McSwiney,B.A., and Spurrell,W.R.: The influence of osmotic pressure on the emptying time of the stomach. J. Physiol. 79; (1933),437.

323. Meyer, K.H.: Amylasen und ihre Wirkung. Ztschr. Angew. Chemie 63; (1951), 153.

324. Menguy,R., and Koger,E.: Mechanism of inhibition of gastric secretion in the rat following bile duct ligation. Proc. Soc. Exper. Biol.Med. 1o1; (1959),666-8.

325. Menguy,R.: Mechanism of inhibition of gastric secretion by fat in the intestine. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.1o2;(1959),274-6.

326. Menguy,R.: Studies on the role of pancreatic and biliary secretions in the mechanism of gastric inhibition by fat. Surgery 48; (196o),195-2oo.

327. Menguy,R., and Peissner,L.: In vivo and in vitro effects of bile salts on gastric secretory activity. Amer.J.Digest.Dis.5; (196o),669.

328. Menguy,R.: Amer.J.Digest.Dis. 5; (196o),792.

329. Menguy,R.: Effect of biliary diversion from the small intestine on gastric secretory activity: An experimental study in dogs. Gastroenterology 41; (1961), 568.

33o. Menguy,R., and Mings,H.: Role of pancreatic and biliary juices in the regulation of gastric secretion. Pathogenesis of Mann-Williamson Ulcer. Surgery 5o; (1961), 662-667.

331. Menguy,R.: Duodenal regulation of gastric secretion. Ann. NY Acad.Sci. 99; (1962), 45-53.

332. Messer,M., Anderson, Ch.M., and Townley,R.R.W.: Peptidase activity of biopsies of the duodenal mucosa of children with and without coeliac disease. Clin.Chim.Acta 6; (1961),768-75.

333. Middleton, M.D., Kelly,K.A., Nyhus,L,M., and Harkins,H.N.: Selective vagal effects on the intestinal phase of gastric secretion. Gut 6; (1965), 296-3oo.

334. Miller,D., and Crane,R.K.: The digestive function of the epithelium of the small intestine. I. An intracellular locus of disaccharide and sugar phosphate ester hydrolysis. Biochim.Biophys.Acta 52; (1961),282.

335. Miller,D., and Crane,R.K.: The digestive function of the small intestine. II. Localization of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of intestinal epithelial cells. Biochim. Biophys.Acat (Amst.) 52; (1961),293.

336. Morehouse,M.G., Skipski,W.P.,Searcy,R.L., and Spolter,L.: Biochemical problems of Lipids. Butterworths Scient. Publications. London (1956), 341-346.

337. Morgan,R.G.H., and Simmonds,W.J.: The relative effects of diversion of bile to the ileum or to the urinary bladder on fat absorption and gastrointestinal motility in the rat. Qaurt.J.Exp.Physiol.47; (1962),352-9.

338. Morgan,R.G.H.: The effect of diverting bile and pancreatic juice on the inhibition of gastric motility by duodenal stimuli in the unanaestetized rat. Quart.J.Exp.Physiol.48; (1963),273-7.

339. Morris,C.R., Grossman,M.I., and Ivy,A.C.: Failure of enterogastrone to prevent rumenal ulcers in the Shay rat. Amer.J.Physiol. 148; (1947),382.

34o. Müller-Wieland,K., und Becker,K.: Die Leucinaminopeptidase-Aktivität im Duodenalsaft vor und nach Anregung der Pankreassekretion. Dtsch. Arch.Klin.Med.2o8; (1962), 193-2o5.

341. Müller-Wieland,K.: Die Abgabe von Leucinaminopeptidase aus der Duodenalschleimhaut unter dem Einfluß von Sekretions- und Entzündungsreizen beim Hund. Ztschr.ges.exp.Med. 137; (1963),177-8o.

342. Munch-Peterson,J., Rönnow,G., and Uvnas,B.: Further studies on the gastric secretory excitant from the pyloric mucosa. Acta physiol. Scand. 7; (1944), 289-3o2.

343. Munk.I.: Zur Kenntnis der Bedeutung des Fettes und seiner Komponenten für den Stoffwechsel. Virchow. Arch.Path.Anat.8o; (188o),1o.

35o. Murthy,S.K., David,J.S.K., and Ganguly,J.: Some observations on the mechanism of absorption of cholesterol in rats. Biochim.Biophys.Acta (Amst.),7o; (1963) 49o-92.

345. Nachlas,M.M., Crawford,D.T., and Seligman,A.M.:
The histochemical demonstration of leucine aminopeptidase.
J. Histochem.Cytochem. 5; (1957),264.

346. Nachlas,M.M., Monis,B., Rosenblatt,D., and Seligman,A.M.:
Improvement in the histochemical localization of leucine aminopeptidase with a new substrate, l-leucyl-4-methoxy-2-naphtylamide.
J. biophys.biochem.Cytol. 7; (196o), 261.

347. Nagano,K., Johnson,A.N.,jr., Cobo,A., Oberhelman,H.A., and Dragstedt,L.R.: The effect of distension of the duodenum on gastric secretion.
Surg.Forum 1o; (1959),152.

348. Nanson,E.M., Ty,M.,jr., and Mulder,D.: Experimental study of the duodenal inhibition of gastric secretion.
Ann.Surg. 156; (1962), 734-42.

349. Nasset,E.S.: Amer.J.Physiol. 121; (1938),481.

35o. Nasset,E.S.: Amino acids in gut contents during digestion in the dog.
J.Nutr. 76; (1962),131-4.

351. Nasset,E.S.; The role of the digestive tract in protein metabolism.
Amer.J.Dig.Dis. 9; (1964), 175-9o.

352. Necheles,H., Ogawy,T., Chiles,T., Levenson,M.:
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1o2; (1959),11o.

353. Neurath,H.: Protein digesting enzymes.
Sci.Amer. 221; (1964), 68-79.

354. Nicoloff,D.M., Peter,E.T., Sosin,H., and Wangensteen,O.H.:
Duodenal regulation of gastric secretion.
Surg. Forum 14; (1963), 341-2.

355. Northrop,J.H., and Kunitz,M.: Science,N.Y. 73; (1931),262.

356. Northrop,J.H., and Kunitz,M.: J.Gen.Physiol.16; (1932),267

357. Northrop,J.H., and Kunitz,M.: Isolation and properties of crystalline trypsin.
Ergebn. Enzymforschg. 2; (1933),1o4.

358. Northrop,J.H., and Kunitz,M.: Science,N.Y. 8o;(1934),5o5.
359. Oberhelman,H.A.,jr., Johnson,A.N.,jr., and Dragstedt, L.R.: Relationship of antral and fundic vagal denervation to gastric secretion. Amer.J.Physiol. 2o1; (1961),171-174.
36o. O'Kell,R.T., Louckes,H.S., and Quigley,J.P.: Fed.Proc.2o; (1961),246.
361. Ottenjann,R.: Das Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz unter intraduodenaler Salzsäurezufuhr beim Menschen. Klin. Wschr. 39; (1961),691.
362. Padykula,H.A., Strauss,E.W., Ladman,A.J., and Gardner,F.H.: A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. Gastroenterology 4o; (1961),735.
363. Padykula,H.A.: Recent functional interpretations of intestinal morphology. Fed.Prod. 21; (1962),873.
364. Palay,S.L., and Karlin,L.J.: An elelctron microscopic study of the intestinal villus. II. The pathway of fat absorption. J. biophys.biochem.Cytol. 5; (1959),373.
365. Pallin,B., and Skoglund,S.: On the nervous regulation of the biliary system in the cat. Acta physiol.scand.51; (1961),187-192.
366. Pallin,B., and Skoglund,S.: Neural and humoral control of the gallbladder-emptying mechanism in the cat. Acta physiolscand. 6o; (1964),358-62.
367. Paris,J., Robelet,A., Salembier,Y.m and Du Bois,R.: Rev.Intern.Hepatol. 12; (1962),1o71-1o92.
368. Parmentier,C.M.: Histalogic demonstration of intestinal fat absorption in man with an improved Carbowax technique. Gastroenterology 43; (1962), 1.
369. Pavlov,I.P.: Lectures on the work of the digestive glands. Chatles Griffin & Co., London (19o2),114.

37o. Payne,R.A., and Kay,A.W.: The effect of vagotomy on the maximal acid secretory response to histamine in man.
Clin.Sci.22; (1962),373-383.

371. Pelot,D., and Grossman,M.I.: Distribution and fate of pancreatic enzymes in small intestine of the rat.
Amer.J.Physiol. 2o2; (1962), 285-8.

372. Peskin,G.W., and Thompson,J.C.: The gastric antrum.
Am.J.M. Sc. 239; (196o),231-254.

373. Pessoa,V.V., Kim,K.S., and Ivy,A.C.: Fat absorption in absence of bile and pancreatic juice.
Amer.J.Physiol. 174; (1953) 2o9-218.

374. Peterson,M.L.: On the reesterfication of fatty acids during absorption of fat: studies in patients with chyluria.
Gastroenterology 44; (1963), 774.

375. Pfeffer,R.B., Stephenson,H.E., jr., and Hinton,J.W.: The effect of thoracolumbar sympathectomy and vagus resection on pancreatic function in man.
Ann. Surg. 136; (1952), 585.

376. Pfeiffer,E.F., Telib,M., Ammon,J., Melani,F., und Ditschuneit,H.: Direkte Stumulierung der Insulinsekretion in vitro durch Sekretin.
Dtsch.med.Wschr. 9o; (1965),1663-69.

377. Phelps,P.C., Rubin,C.E., and Luft,J.H.: Electron microscope technique for studying absorption of fat in man with some observations on Pinocytosis.
Gastroenterology 46; (1964),134-56.

378. Pincus,I.J., Thomas,J.E., and Rehfuss,M.D.: A study of gastric secretion as influenced by changes in duodenal acidity.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.51; (1942),367-8.

379. Pincus,I.J., Friedman,M.H.F., Thomas,J,E., and Rehfuss, M.E.: A quantitative study of the inhibitory effect of acid in the intestine on gastric secretion.
Amer.J.Dig.Dis.11; (1944),2o5.

38o. Playoust,M.R., and Isselbacher,K.J.: Studies on the transport and metabolism of conjugated bile salts by intestinal mucosa.
J.Clin.Invest.43; (1964),467-76.

381. Playoust,M.R., and Isselbacher,K.J.: Studies on the intestinal absorption and intramucosal lipolysis of a medium chain triglyzeride.
J.Clin.Invest. 43; (1964), 878.

382. Plessier,J., and Plessier,B.: Arch.Mal.App.Dig.49; (196o) 16o1.

383. Poth,E.J., Mannhoff,L.J.,jr., and De-Loach,A.W.: The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation: Effect of pancreatectomy, ligation of pancreatic ducts, and diabetes on the production of histamine-induced ulcers in the dog.
Surgery 24; (1948), 62-69.

384. Poth,E.J., Fromm,S.M., DeYoung,R., and Aldridge,M.: Pancreatic secretion to peptic ulcer: II. Effect of hypoglycemia with and without pancreatectomy.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.74; (195o), 514-518.

385. Poth,E.J., and Fromm,S.M.: The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation: III. The influence of the hyperglycemic-glycogenolytic factor.
Gastroenterolgy 16; (195o),48o-494.

386. Preshaw,R.M, and Grossman,M.I.: Stimulation of pancreatic secretion by extracts of the pyloric gland area of stomach.
Gastroenterolgoy 48; (1965), 36-44.

387. Quigley,J.P., and Halleran,W.R.: Independence of spontaneous gastrointestinal motility and blood sugar levels.
Amer. J. Physiol 1oo; (1932),1o2.

388. Quigley,J.P., Zeitleman,H.J., and Ivy,A.C.: Analysis of the factors involved in gastric motor inhibition by fats.
Amer.J.Physiol. 1o8; (1934),643.

389. Quigley,J.P., and Meschan,I.: Inhibition of pyloric sphincter region by digestion products of fats.
Amer.J.Physiol. 134; (1941), 8o3.

39o. Quintana,R., Kohatzu,S., Woodward,E.R., and Dragstedt,L.R. Mechanism of duodenal inhibition of gastric secretion.
Arch.Surg. 89; (1964),585-591.

391. Rein,H.; Pflügers Arch. ges. Physiol. 244; (1941),6o3.

392. Reiser,R., Bryson,M.J., Carr,M.J., and Kuiken,K.A.: The intestinal absorption of triglyzerides.
J.biol.Chem. 194; (1952),131.

393. Resnick,R.H., and Gray,S.J.: Distribution of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the human gastrointestinal tract.
Gastroenterology 41; (1961), 119.

394. Resnick,R.H., and Gray,S.J.: Serotonin release by hydrochloric acid: possibility of a feed-back mechanism.
Amer.J.Physiol. 2o1; (1961),1o17.

395. Riklis,E., and Quastel,J.H.: Effects of cations on sugar absorption by isolated surviving guinea pig intestine.
Canad.J.Biochem. 36; (1958),347.

396. Ritvo,M., and Shauffer,J.A.: Roentgenographic studies of gastrointestinal tract following section of vagus nerves for peptic ulcer.
New Engl. J.Med. 238; (1948),496.

397. Ritzel,G.: Über die Bedeutung der Galle für die Lipidresorption.
Schweiz.Med.Wschr. 94; (1964), 1o43-6.

398. Roepke,R.R., and Mason,H.L.: J. biol. Chem. 133; (194o), 1o3.
399. Rosenfeld,E.L., and Lukomykaya,I.S.: Biokhimiya 21; (1956), 412.
4oo. Rosenfeld,E.L., and Lukomskaya,I.S.: Clin. chim. Acta 2; (1957), 1o5.
4o1. Rovery,M., Fabre,C., and Desnuelle,P.: Biochim. Biophys. Acta 12; (1953), 547.
4o2- Saint-Hilaire,S., Lavers,M.K., Kennedy,J., and Code,C.F.: Gastric acid secretory value of different foods.
Gastroenterology 3o; (196o),1.
4o3. Sandblom,P., Voegtlin,W.L., and Ivy,A.C.: The effect of cholecystokinin on the choledocho-duodenal mechanism (Oddi's sphincter).
Am.J.Physiol 113; (1935),175-18o.
4o4. Sanders,E., and Ashworth,C.T.: Exptl. Cell. Res. 22; (1963), 137.
4o5. Saunders,D.R., and Dawson,A.M.: The absorption of oleic acid in the bile fistula rat.
Gut 4; (1963), 254-6o.
4o6. Savary,P., Constantin,M.J., and Desnuelle,P.: Biochim. Biophys. Acta 48; (1961),562.
4o7. Schapiro,H., and Woodward,E.R.: Inhibition of gastric motility by acid in the duodenum.
J. Appl. Physiol.8; (1955),121-7.
4o8. Schapiro, H., and Woodward,E.R.: Pathway of enterogastric reflex.
Prod.Soc.Exp.Biol.Med. 1o1; (1959),4o7.
4o9. Schapiro,H., and Woodward,E.R.: Physiologist 5; (1962) 2o8-215.
41o. Shcedl,H.P., and Clifton,J.A.: Kinetics of intestinal absorption in man; normal subjects and patients with sprue.
J. Clin.Invest. 4o; (1961),1o79.
411. Schepovalnikoff,N.P.: Iber.Fortschr.Tierchem. 29; (19oo), 378.

412. Schmidt-Neilson,K.: Acta Physiol.Scand. 12; Suppl. 37; (1946), 1.

413. Schmitz,E.J., Kanar,E.A., Storer,E.H., Sauvage,L.R., and Harkins,H.N.: The effect of vagotomy of the main stomach on Heidenhain pouch secretion. Surg. Forum. 4; (1952), 12.

414. Schneider-Rein: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag 1960

415. Schobel,B., Stefenelli,N., Wewalka,F., und Holzner,J.H.: Über die sogenannte Leucinaminopeptidase der Duodenalschleimhaut und des Duodenalsaftes. Klin. Wschr. 42; (1964) 628-34.

416. Schrade,W.: Nachkrankheiten nach Magenoperationen. Dtsch.Med.Wschr. 77; (1952),1086-90.

417. Schultz,S.G., and Zalusky,R.: The interaction between active sodium transport and active sugar transport in the isolated rabbit ileum. Biochim.Biophys.Acta 71; (1963),503.

418. Senior,J.R, and Isselbacher,K.J.: Direct esterification of monoglycerides with palmityl coenzyme A by intestinal epithelial subcellular fractions. J.BiolChem, 237; (1962), 1454.

419. Senior,J.R, and Isselbacher,K.J.: Demonstration of an intestinal monoglyceride lipase: An enzyme with a possible role in the intracellular completion of fat digestion. J.Clin.Invest.42; (1963), 187.

420. Senior,J.R.: Intestinal absorption of fats. J.Lipid.Res. 5; (1964), 495-521.

421. Shay,H., and Gershon-Cohen,J.: Experimental studies in gastric physiology in man. II. A study of pyloric control. The roles of acid and alkali. Surg.Gynec.Obstet.58;(1934),935.

422. Shay,H., Gershon-Cohen,J., and Fels,S.S.: A self regulatory duodenal mechanism for gastric acid control and an explanation for the pathologic gastric physiology in uncomplicated duodenal ulcer.
Amer.J.Digest,Dis. 9; (1942),124-8.

423. Shay,H.: Pathologic physiology of gastric and duodenal ulcer.
Bull.N.Y.Acad.Med.2o; (1944),264.

424. Shay,H., Sun,D.C.H., Chey,W.Y., and O'Leary,D.: Practical pancreatic function profile for the diagnosis of chronic pancreatic disease.
Amer.J.Physiol.6; (1961),142.

425. Shiratori,T., and Goodman,De Witt,S.: Complete hydrolysis of dietary cholesterol esters during intestinal absorption.
Biochim,Biophys.Acta (Amst.) 1o6; (1965) 625-7.

426. Silen,W., and Eiseman,B.: Evidence for histamine as the agent responsible for gastric hypersecretion after portocaval shunt.
Surgery 5o; (1961),213-22o.

427. Sircus,W.: The intestinal phase of gastric secretion.
Quart.J.Exper.Physiol. 38; (1953),91-1oo.

428. Sircus,W.: Studies on the mechanism in the duodenum inhibition gastric secretion.
Quart.J.Exper.Physiol.43;(1958),114-133.

429. Sjöstrand,F.S.: The ultrastructure of the plasma membrane of columnar epithelial cells of the mouse intestine.
J. Ultrastruct.Res.8;(1963),517.

43o. Skillman,J.J., Silen,W., and Harper,H.A.: Role of the liver in secretin inactivation.
Amer.J.Physiol.2o2; (1962),347-8.

431. Skou,J.C.: Preparation from mammalian brain and kidney of the enzyme system involved in active transport of Na-ions and K-ions. Biochim.Biophys.Acta 58;(1962),314.
432. Smyth,D.H.: Glucose absorption. Gastroenterology 42; (1962),76-79.
433. Spanner,G.O., and Bauman,L.: J.biol.Chem. 98; (1932),181.
434. Stahlgren,L.H., Umana,G., Roy,R., and Donnelly,J.: Ann.Surg. 156; (1962),483.
435. Stavney,L.S., Kato,T., Griffith,C.A.,Nyhus,L.M., and Harkins,H.N.: A physiologic study of motility changes following selective gastric vagotomy. J. Surg.Res. 3; (1963),39o-394.
436. Still,E.U.,McBean,J.W.,and Ries,F.A.: Studies on the physiology of secretin. IV. The effect on the secretion of bile. Amer.J.Physiol.99; (1931-1932),94.
437. Still,K.S., and Carlson,A.J.: Motor and secretory activity of stomach during acuts and chronic obstructive jaundice in dogs. Amer.J.Physiol.89; (1929),34-45.
438. Storer,E.H.: Effect of Exalto-Mann-Williamson procedure on gastric secretion. Arch.Surg. 64; (1952),192-199.
439. Stuhlfauth,K.: Ztschr.klin.Med. 152;(1954),346.
44o. Svatos,A.: Cs. Farmacie 6; (1957),39.
441. Svatos,A.: Experientia 15; (1959),479.
442. Svatos,A.: Science 129; (1959),567.
443. Svatos,A., and Vokac,V.: Cs. Gstroenterol. 14;(196o),131.
444. Svatos,A., Queisnerova,M., and Gati,T.: Vergleichende elektrophoretische Untersuchungen der die Zottenbewegung stimulierenden Substanzen in der Duodenalschleimhaut und im Harn. Arch.Intern.Pharma.126; (196o),315-32o.

445. Svatos,A., and Vokac,V.: Rev.Czech.Med.6; (1960),204.
446. Svatos,A.: Cas.Lek.ces.99;(1960),1146.
447. Svatos,A., Plessier,J., and Vokas,V.:
Pathol.Biol. 8; (1960),1197.
448. Svatos,A., Bartos,V., and Brzek,V.: The concentration
of cholecystokinin in human lymph and
serum.
Arch.inter.Pharma. 149; (1964),515.20.
449. Swell,L., Boiter,T.A., Field,H., and Treadwell,C.R.:
Amer.J.Physiol.181; (1955),193.
450. Thomas,J.E.: The external secretion of the pancreas.
American lecture series. Ch, C.Thomas.
Springfield. III. (1950),1-149.
451. Thomas,J.E.: Mechanism and regulation of gastric
emptying.
Physiol.Rev. 37; (1957),453.
452. Thomas,J.E.: Amer.J.Physiol.206, (1964),124-128.
453. Thomford,N.R., and Hallenbeck,G.A.: Effect of
acidification of canine duodenum on gastric
secretory response to food before and
after pancreatectomy.
Proc.soc.Exp.Biol.Med. 116; (1964),1051-54.
454. Thompson,J.C., and Peskin,G.W.: The intestinal phase
of gastric secretion.
Amer.J.M.Sc.241; (1961),253-62.
455. Thompson,J.C., and Peskin,G.W.: The gastric antrum in the
operative treatment of peptic ulcer.
Internat. Abst.Surg. 112; (1961),205-7.
456. Thompson,J.C., and Lerner,H.J.: Demonstration of
antral inhibitory hormone by crosstransfusi-
on. J.Surg.Res. 1; (1961),117-120.
457. Thompson,J.C.: The inhibition of gastric secretion by
the duodenum and by the gastric antrum.
A review.
J.Surg.Res. 2; (1962), 181-96.

458. Thompson,J.C., Tramontana,J.A., Lerner,H.J., and Stallings,J.O.: Physiologic scope of the antral inhibitory hormone. Ann.Surg. 156; (1962),55o-69.

459. Tidwell,H.C., and Johnston,J.M: Arch.Biochem.89; (196o),79.

46o. Torrontegui,G.,de.: Hexokinase activity of intestinal mucosa after feeding different diets. Biochim.Biophys.Acta 5o; (1961),164.

461. Torsoli,A., Ramorino,M.L., Colagrande,C., and Demaio,G.: Experiments with cholecystokinin. Acta Radiol. 55; (1961),193-2o6.

462. Tunca,H., Schwerin und Göksu. J.Bio.Chem.(Baltimore) 157; (1945),621.

463. Turner,D.A.: The absorption, transport and deposition of fat. Amer.J.Digest. Dis. 3; (1958),594.

464. Turner,D.A.: Lipids of bile and intestinal synthesis of triglycerides. Fed.Proc.21; (4) (1962),25-7.

465. Vahoung,G.V., and Treadwell,C.R.: Absolute requirement for free sterol for absorption by rat intestine mucosa. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.(N.Y.) 116; (1964) 496-8.

466. Valdivieso,V.D., and Schwabe,A.D.: Factors influencing the absorption of a medium chain triglyceride. II. The role of pancreatic juice in the intraluminal phase of absorption. Gastroenterology 48; (1965),336-41.

467. Verzar,F., and McDougall,E.J.: Absorption from the intestine. Longman,London,(1936).

468. Vokac,V., and Svatos,A.: Die Ausscheidung von Urocholecystokinin bei Patienten nach Magenresektion.
Dtsch.Ztschr.f.Verd.u.Stoffwechselkrankh. 21; (1962),213-216.

469. Walawski,J.: Des biodialysates intestinaux, agents inhibiteurs de la secretion gastrique.
C.R.Soc.Biol. (paris) 99; (1928),1169.

47o. Waldschmidt-Leitz,E., und Keller,L.: Zur Frage der Existenz einer Leucyl-peptidase.
Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem. 3o9; (1957) 228-38.

471. Wallensten,S., Garsten,P., Jonson,M., and Saltzman,G.F.: The dumping dyndrome.
Acta Chri. Scand. 118; (1959),117.

472. Wang,C.C., and Grossman,M.I.: Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas.
Amer.J.Physiol. 164; (1951),527-545.

473. Wangensteen,C.H.: The gastric factor and operation for peptic ulcer.
Amer.J.Gastroenterol. 24; (1955),267-273.

474. Wangensteen,O.H.: Segmental gastric resection - an acceptable operation for peptic ulcer: tubular resection unacceptable.
Surgery 41; (1957), 686-69o.

475. Wattenberg,L.W.: Histochemical study of aminopeptidase in metaplasia and carcinoma of the stomach.
A.M.A. Arch. Path. 67; (1959),281-286.

476. Webster,D.R., and Armour,J.C.: Effect of pyloric obstruction on the gastric secretion.
Trans.Roy.Soc.Canad. 26; (1932)1o9.

477. Weidenhagen,R.: Spezifität und Wirkungsmechanismus der Carbohydrasen.
Ergebn. Enzymforsch. 1; (1932),168.

478. Weiner,I.M, and Lack,L.: Absorption of bile salts from the small intestine in vivo.
Amer.J.Physiol. 2o2; (1962),155-7.

479. Wenger,R.: Die enterale Resorption der Fette.
Gastroenterologia (Basel) 1o4; (1965) 33-42.

48o. Werner,B., and Mutt,V.: Pancreatic response in man to injection of highly purified secretin and of pancreozymin.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 6; (1954),228-36.

481. White,T.T., McAlexander,R.A., and Magee,D.F.: Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) and serotonin precursor (5-hydroxytryptophan) on gastric secretion in the dog.
Surg.Gynec.Obstet. 1o9; (1959),168.

482. White,T.T., and Magee,D.F.: Ann. Surg. 151; (196o),245.

483. White,T.T., Lundh,G., and Magee,D.F.: Evidence for the existence of a gastro-pancreatic reflex.
Amer.J.Physiol. 198; (196o),725.

484. Wilbrandt,W., und Laszt,L.: Untersuchungen über die Ursachen der selektiven Resorption der Zucker aus dem Darm.
Biochem.Z. 259; (1933)398.

485. Wilhelmj,C,M., O'Brien,F.T., and Hill,F.C.: The inhibitory influence of the acidity of the gastric contents on the secretions of acid by the stomach.
Amer. J. Physiol. 115; (1936),429-44o.

486. Wilhelmj,C.M., McCarthy,H.H., and Hill,F.C.: Acid inhibition of the intestinal and intragastric chemical phases of gastric secretion.
Ame.J.Physiol. 118; (1937),766.

487. Wilson,T.H.: Intestinal absorption.
W.B. Saunders & Co., Philadelphia,(1962).

488. Wollum,A., and Pollard,H.M.: The ineffectiveness of enterogastrone on severe chronic ulcer in man.
Gastroenterology 17; (1951), 535-54o.

489. Woodward,E.R., Lyon,E.J., Landor,J., and Dragstedt,L.R.: The physiology of the gastric antrum; experimental studies on isolated antral pouches in dogs.
Gastroenterology 27; (1954), 766-785.

49o. Woodward,E.R., Trumbull,W.E., Schapiro,H., and Towne,L.: Does the gastric antrum elaborate an antisecretory hormone?
Amer.J.Digest.Dis.3; (1958), 2o4-213.

491. Woodward,E.R., and Dragstedt,L.R.: Role of the pyloric antrum in regulation of gastric secretion.
Physiol.Rev. 4o; (196o),49o-5o4.

492. Wormsley,K.G., and Grossman,M.I.: Inhibition of gastric acid secretion by secretin and by endogenous acid in the duodenum.
Gastroenterology.47; (1964),72-81.

493. Yamashina,I.: Arkiv.Kemi (Stockholm) 91; (1956),225.

494. Yoshimuta,S.: Fukuoka Acta Med. 51; (1961),51o.

495. Zieve,L., and Vogel,W.C.: Measurement of lecithinase A in serum and other body fluids.
J. Lab.Clin.Med. 57; (1961),5861-99.

Herrn Professor Dr. M. M. Forell danke ich für die Stellung des Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf.

Ich wurde am 1o.5.1938 in Bamberg geboren.
Im Sommer 1957 unterzog ich mich mit Erfolg der Reifeprüfung am humanistischen Theresiengymnasium in München.
Im Wintersemester 1957/58 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Humanmedizin. Im Frühjahr 1959 legte ich in München die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Am 23. April 1965 beendete ich vor dem Prüfungsausschuß in München die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "sehr gut".
Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in München, und zwar an der II. Medizinischen Universitätsklinik, am Pathologischen Institut der Universität, an einer privaten Frauenklinik und an der Chirurgischen Universitätsklinik.
Am 3o.6.1967 erhielt ich die Bestallung als Arzt.
Zur Zeit leiste ich als Stabsarzt d.R. meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.